

# UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

## 2. lékařská fakulta



Gynekologicko-porodnická klinika  
přednosta: prof. MUDr. Lukáš ROB, CSc.

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5- Motol  
telefon: 224 434 200, 224 434 201, fax: 224 434 220



### Oponentský posudek disertační práce

MUDr. Kristýny Kubínové

**Téma:** Určení frekvence mutací genu pro fumaráthydrotázu u pacientek s děložními myomy.

**Studijní program:** Experimentální chirurgie

**Školitel:** doc. MUDr. Michael Mára, CSc.

Hodnocená práce byla vypracována na Karlově Univerzitě v Praze. Práce má 52 stran textu a je rozdělena do 8 kapitol s logickým a přehledným členěním. Teoretické podklady a výsledky zpracovaných souborů jsou dokumentovány 4 tabulkami a 8 obrázky.

V úvodu (kapitola 1) kandidátka shrnuje přehled znalostí o daném tématu a důvody, které ji vedly k výběru daného tématu určení frekvence mutací genu pro fumaráthydrotázu u pacientek s děložními myomy.

Kapitola 2 stručně shrnuje hypotézu a cíle disertační práce. Práce se skládá z několika částí: popisem frekvence výskytu mutací genu FH u bezsymptomatických pacientek s myomy a vyhodnocením rizikových faktorů pro vznik myomatózy.

Kapitola 3 popisuje metodologické postupy použité v disertační práci. Soubor zahrnuje 41 pacientek, které podstoupily chirurgickou léčbu na Gynekologicko-porodnické klinice UK 1.LF a VFN. Část pacientek byla zařazena retrospektivně, část jich byla zařazena prospektivně. Podrobně je popsána DNA analýza ze vzorků krve a stanovení aktivity a množství fumaráthydrotázy z tkáně leiomyomů. Dále byla zařazena skupina 42 žen jako kontrolní skupina.

Kapitola 4 prezentuje dosažené výsledky projektu. Testovány byly rizikové faktory jako věk pacientky, počet myomů, velikost největšího myomu, přítomnost symptomů, přítomnost myomů u příbuzných. U 2 pacientek ze souboru (4,9 %) byla nalezena heterozygotní mutace genu fumaráthydratázy. Popsána byla aktivita a množství fumarázy ve tkáních leiomyomů ve skupině pacientek zařazených prospektivně.

V diskuzi (kapitola 5), jsou autorkou komentovány jednotlivé výsledky ve vztahu k dosud publikované literatuře.

Závěry uvedené v kapitole 6 uvádí v přehledu všechny důležité poznatky vyplývající ze zpracovaného souboru pro pochopení průběhu a výsledků práce.

Kapitola 7 je literární přehled zahrnující 54 citací odkazující na historické i současné poznatky vztahující se k danému tématu. Odkazy jsou správně uvedeny v textu.

Součástí disertace je seznam vlastních publikací uveřejněných v literatuře (kapitola 8).

Autoreferát disertační práce obsahuje na rozdíl od disertační práce kompletní publikační činnost kandidátky.

#### **Komentář:**

Zvolené téma patří v oboru gynekologie k aktuálním tématům vzhledem k faktu, že ženy v posledních letech stále více odkládají těhotenství do vyššího věku. Tím se zvyšuje riziko, že bude u ženy diagnostikován myom, který může představovat závažnou komplikaci pro otěhotnění nebo pro těhotenství. Předloženou práci bych hodnotil jako stručnou, nicméně menší rozsah je plně kompenzován bohatou publikační činností kandidátky. V metodice by měl být lépe popsán výběr kontrolní skupiny. Cíle práce by neměly obsahovat finální velikost souboru.

Jedinečnost práce nacházím v podrobné analýze pacientek a myomatózních tumorů na úrovni genové diagnostiky. Potencionálním využitím by byla detekce aktivity fumarázy v lymfocytech získaných z periferní krve, při snížené aktivitě pak může být provedeno genetické vyšetření na přítomnost mutace příslušného genu.

Použitá metodika práce odpovídá stanoveným cílům. Výsledky ukázaly na obtížnost vyšetřování pacientek s myomy, kdy nebyl nalezen statisticky významný rizikový faktor. Výskyt mutací fumaráthydratázy byl v souboru žen, které neměly jiné symptomy, nízký.

Disertační práce splnila sledované cíle a zároveň poskytuje pozitivní poznatky, které mohou být v budoucnosti dále rozpracovány na větším souboru.

#### **Závěr posudku:**

Po prostudování předložené disertační práce jsem přesvědčen, že kandidátka má rozsáhlé praktické zkušenosti s prezentovanou problematikou a má nesporné vlohy pro vědeckou práci, které ji umožnily provést a prezentovat vlastní výsledky.

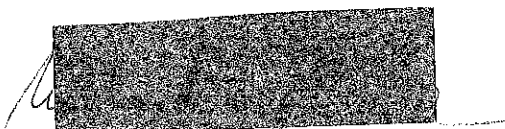
Konstatuji, že disertační práce MUDr. Kristýně Kubínové splňuje kritéria kladená na disertační práci a samostatnou tvořivou vědeckou práci a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě a zodpovězení dotazů oponentů a komise MUDr. Kristýně Kubínové udělen titul

**Ph.D.**

#### **Dotazy ke kandidátce:**

1. Jaká jsou doporučení pro prevenci či léčbu pro nosičky mutace fumaráthydratázy?
2. Jaká jsou doporučení pro prevenci či léčbu pro pacientky, u kterých byla nalezena snížená aktivita fumarázy?

V Praze, 1.3.2014



doc. MUDr. Michael Halaška, Ph.D.  
Gynekologicko-porodnická klinika UK 2.LF a FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 00 Praha 5  
tel. 22443 4201  
fax. 22443 4220  
e-mail: michael.halaska@lfmotol.cuni.cz