



## Fakultní nemocnice Olomouc

I.P.Pavlova 6, 775 20 Olomouc

### Hemato – onkologická klinika

Přednosta kliniky Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.  
tel./fax. 00420-588 444 181 e-mail: indrak@fnol.cz

Vážený pan  
**Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.**  
proděkan pro vědu a výzkum  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Univerzity Karlovy v Praze  
Šimkova 870/13  
P.O.Box 38  
500 03 Hradec Králové

V Olomouci 29.3.2008

**Věc: Oponentský posudek disertační práce MUDr. Lukáše Smoleje**

K oponování mi byla předložena doktorská disertační práce MUDr. Lukáše Smoleje s názvem: **Hodnocení angiogeneze u chronické lymfocytární leukémie.**

Disertační práci tvoří úvod se shrnutím cílů disertační práce. Nejrozsáhlejší část teoretického úvodu tvoří 2 přehledné publikace, v nichž v jedné (Vnitř. Lék. 2004) je MUDr. Smolej spoluautorem a ve druhé (Acta Medica Hradec Králové 2005) je prvním autorem. Výsledky práce jsou shrnuty formou 6 příložených publikací – 1x jako komentář a 1x jako korespondence v časopisech s IF (IF 5,032 a IF 2,483), 1x v Acta Medica (HK), 3x v recenzovaných českých časopisech a jednou je přiložen plný text studie, která nebyla publikována. Závěry a diskuse shrnují dosažené výsledky.

Zvolené téma - studium angiogeneze - je vysoce aktuální. Vliv angiogeneze na patogenezi solidních nádorů patří k dlouhodoběji studovaným, ale stále aktuálním tématům, studium angiogeneze u „tekutých“ nádorů naopak patří k opravdu „horkým“ tématům. Právě problematika angiogeneze u chronické lymfatické leukémie, kterou si MUDr. Smolej zvolil jako téma disertační práce, patří k méně studovaným a dosud nedostatečně zpracovaným. Při tom je CLL nemocí s největšími inter-individuálními rozdíly ve svém průběhu a včasná identifikace pacientů, kteří jsou v časné fázi onemocnění, ale mají velký potenciál rychlé progresy a vyžadují včasnou a intenzivní léčbu patří k nejpálčivějším a dosud nedořešeným otázkám u CLL. Většina autorů se dnes při studiu prognostických faktorů u CLL věnuje především analýze významu cytogenetických a molekulárně genetických změn, imunofenotypizace a studiu markerů proliferativní aktivity. Studium angiogeneze je zatím v pozadí vědeckého zájmu a proto může být tématem, kde lze přinést nové poznatky.

K hodnocení angiogeneze u CLL si MUDr. Smolej zvolil stanovování plasmatické koncentrace angiogenních faktorů bFGF (bazický růstový faktor pro fibroblasty), VEGF (cévní endotelový růstový faktor), solubilního endoglinu (sCD105) a cirkulujícího inhibitoru angiogeneze – endostatinu. U 22 nemocných s dostupným trepanobiopsickým vzorkem z doby

diagnózy hodnotil mikrovaskulární denzitu (MVD) v kostní dřeni. Analýzu provedl na souboru 73 nemocných s dosud neléčenou B-CLL a pro srovnání použil soubor 80 kontrolních vzorků plasmy. Dosažené výsledky statisticky koreluje s mutovanými či nemutovanými IgVH geny, s úrovní exprese ZAP-70, s léčbou, klinickým stadiem choroby, přežitím do progresu a dalšími prognostickými ukazateli.

K zásadním výsledkům práce patří průkaz zvýšených hladin angiogenních aktivátorů a cirkulujícího inhibitoru endostatínu v plasmě nemocných s CLL ve srovnání s kontrolními vzorky, zvýšení koncentrace solubilního endoglinu (sCD105) u nemocných s pokročilou chorobou a progresivním průběhem, vyšší koncentrace bFGF u nemocných s mutovanými než u nemocných s nemutovanými geny IgVH, vyšší koncentrace VEGF u ZAP-70 negativních než ZAP-70 pozitivních nemocných. Disertant ale neprokázal souvislost mezi moderními prognostickými ukazateli a hladinou endostatínu. Významný byl průkaz poklesu bFGF a VEGF po úspěšné „fludara based“ chemoterapii. U nemocných s CLL byla ve srovnání s kontrolami nalezena výrazně zvýšená mikrovaskulární denzita (MVD) v kostní dřeni, ale nebyla zjištěna její souvislost s prognostickými faktory ani její korelace s koncentracemi angiogenních faktorů v plasmě.

*Některé uvedené výsledky vyvolávají otázky:*

- 1. Našli jste vysvětlení pro jasnou korelaci mezi plasmatickou koncentrací solubilního endoglinu (sCD105) a pokročilostí CLL na straně jedné s překvapivým nálezem, že u ostatních lymfoproliferací se hladina sCD105 neliší od hladiny nalezené u kontrol resp. u MM je hladina dokonce nižší? Analyzovali jste tento parametr na větší sestavě nemocných s lymfomy a MM?*
- 2. Podobně překvapivé jsou nálezy vyšší koncentrace bFGF u nemocných s mutovanými geny IgVH a vyšší koncentrace VEGF u ZAP-70 negativních než u ZAP-70 pozitivních nemocných s CLL. Problémy se standardizací vyšetřování ZAP-70 a s jejich prognostickou interpretovatelností jsou obecně známé. Zkusili jste na vlastní sestavě nemocných korelovat výsledky vyšetření mutačního stavu IgVH genu a ZAP-70 s prognózou vašich nemocných? Zajímavé by jistě bylo korelovat tato data i s cytogenetickými nálezy.*
- 3. Jaký je Váš názor a vysvětlení skutečnosti, že tématu angiogeneze u CLL je ve vědeckém světě zatím věnována tak malá pozornost?*

Disertační práce MUDr. Lukáše Smolené přináší řadu zajímavých a mnohdy prioritních, ale předběžných či pilotních výsledků, k jejichž potvrzení bude většinou nutno provést rozsáhlejší studie a korelovat je s klinickými daty větších sestav nemocných. To však nikterak nesnižuje význam předložené práce, ba právě naopak. Ukazuje to schopnost MUDr. Lukáše Smoleje najít si zajímavé a dosud neprostudované téma, chopit se jej plnou energií, stanovit si jasný cíl a nebát se prezentovat a diskutovat (i v impaktovaných časopisech) dosažené výsledky, které zatím mnohdy nemají oporu v literatuře. Myslím si, že se jedná o svým charakterem ambiciózní pilotní práci, jejíž definitivní přínos dokáží prokázat až další studie na rozsáhlejších sestavách nemocných. Disertant v práci prokázal vědecké myšlení i vědecké schopnosti a splnil sledovaný cíl.

**Doporučuji přijmout doktorskou disertační práci MUDr. Lukáše Smoleje s názvem: „Hodnocení angiogeneze u chronické lymfocytární leukémie“ k obhajobě.**

Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.