



Posudek na dizertační práci MUDr. Dagmar Hlávkové

**"Nádorové bujení a zánětlivá odpověď".**

Předložená práce se zabývá sledováním koncentrace deseti vybraných cytokinů v souboru pacientů s nově diagnostikovaným renálním adenokarcinomem. Posuzovány byly sérové koncentrace vybraných cytokinů před zahájením terapie, vývoj jejich koncentrací v čase. Byly hodnoceny i meziskupinové rozdíly ve vybraných klinických parametrech a dávány do vztahu s určitými cytokiny. Z hlediska současných diagnostických možností a vývoje medicíny je řešená problematika velice aktuální a rozkrývá nové terapeutické možnosti nádorových onemocnění.

Úvodní teoretická část podává dostatečný přehled o dané problematice. Text je psán srozumitelně, působí kompaktním dojmem, bez větších formálních chyb. Autorka zmiňuje celkem 105 vědeckých publikací a odborných monografií věnujících se danému tématu.

Ve výčtu původních vědeckých prací, které se vztahují k tématu dizertační práce je celkem 11 odkazů, u dvou z nich je dizertantka na 1. místě. Jedna práce je přijata do tisku, do časopisu Vnitřní lékařství. U ostatních prací byla dizertantka, podle uvedeného pořadí spoluautorů, členem řešitelského kolektivu. Nedílnou součástí postgraduálního studia je nejen vlastní vědecká práce v laboratoři, ale student musí prokázat schopnost sepsat publikaci, úspěšně projít připomínkami recenzentů a dosáhnout tak přijetí práce do tisku. Doufám, že v době obhajoby bude již známo, zda i druhá práce prošla recenzním řízením úspěšně. Z přehledu není jasné, zda autorka sama osobně prezentovala výsledky své vědecké práce na národních nebo mezinárodních konferencích, a to formou posterů nebo přednášek.

**K vlastní experimentální práci mám několik připomínek, které považuji za důležité:**

1. v kapitole 3 (str. 41) chybí informace o tom, zda byl podepsán informovaný souhlas pacienta a v příloze chybí vyjádření etické komise.
2. autorka sama zmiňuje omezené možnosti statistického vyhodnocení výsledků a to vzhledem k malému počtu pacientů ve skupinách. Co bránilo dizertantce pokračovat ve výzkumu a rozšířit tak počty sledovaných pacientů, poslední odběry jsou již v únoru 2007.
3. v experimentální práci chybí popis a parametry zařízení, přístrojů, na kterých dizertantka prováděla analýzy.
4. z textu není jasné, zda dizertantka sama prováděla statistické vyhodnocení výsledků nebo zda byly výsledky vyhodnocovány na jiném pracovišti (viz poděkování).

5. v textu experimentální části chybí základní informace o jednotlivých statistických metodách a v diskuzi postrádám zdůvodnění a kritéria jejich výběru.
6. v celém textu experimentální práce chybí odkazy na grafy, schémata, výrazně to ztěžuje v orientaci při diskuzi výsledků.
7. v experimentální práci je nedostatečně popsána použitá metoda ELISA. Není přesně specifikováno, zda dizertantka používala komerční kit nebo pouze reagentie (str. 41 dole) a tedy zda metodu na pracovišti validovala. V každém případě chybí popis chemikálií, reagentií a jejich koncentrací použitých ke stanovení, informace o typu a množství použitých protilátek, jak primárních tak sekundárních, informace o inter a intra-assay CV v %, ať již udané výrobcem nebo změřené přímo v laboratoři. ELISA byla jako jediná metoda použita k měření, ke kvantifikaci cytokinů a je nutné pracovat s metodou řádně ověřenou a validovanou. Z textu toto není jasné.
8. k validaci testu ELISA se také vztahuje kalibrace pomocí standardů, které jsou běžnou součástí komerčního kitu. Domnívám se, že průběh kalibrační křivky s vymezením horní a dolní meze (tzv. cut off body) měly být součástí práce.
9. na straně 73 autorka použila termín „proteinový assay“, o jakou metodu se jedná?
10. k posouzení vývoje hladin jednotlivých cytokinů v čase (str. 54, kap 4.2.) bych pro větší přehlednost doporučovala vyjádřit hodnoty správně graficky a odkázat na grafy v textu, který se přímo vztahuje. Významně by to usnadnilo orientaci při diskuzi výsledků. V názvu grafů č. 11-20 je uvedeno „v daných časových intervalech“, avšak tyto nejsou specifikovány, lze se pouze domnívat, že čísla 1-5 jsou dané časové intervaly.
11. V práci není dodržen princip tzv. „samonosnosti“ grafů a tabulek, kde z názvu a odpovídajících popisků musí být vše jasně popsáno.

Závěrem bych chtěla konstatovat, že předložená práce dokladuje schopnost autorky řešit složité vědecké problémy, využívat moderní analytické postupy a přístupy. Dizertantka naměřila velké množství dat, která byla adekvátně vyhodnocena a diskutována. Dizertantka splnila vytčené cíle. Uvedené připomínky hlavně formálního rázu nesnižují odbornou úroveň předložené práce. Vzhledem k tomu, že nebudu při obhajobě osobně přítomna, prosím dizertantku o doplnění a vysvětlení všech připomínek k práci členům komise tak, aby bylo možné dizertantce po úspěšné obhajobě udělit titul Ph.D.

**Vzhledem k výše uvedenému doporučuji přijetí práce k obhajobě.**

V Pardubicích dne 24. července 2008

doc. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.