

Posudek na doktorskou dizertaci

MUDr. Davida Veselého

nazvanou

"Úloha růstových faktorů v patogenezi papilárního karcinomu štítné žlázy"

MUDr. David Veselý se ve své dizertační práci zabývá biologickou aktivitou štítné žlázy, adenomu štítné žlázy a karcinomu štítné žlázy. Hledal odraz změněné skladby štítné žlázy v hladině vybraných cytokinů v krevní plazmě a následně zjišťoval uvolňování těchto cytokinů, jejichž hladiny byla u nemocných s adenomem nebo karcinomem štítné žlázy významně zvýšeny, do kultivačního media vystaveného příslušným tkáňovým řežům.

Štítná žláza je metabolicky velmi aktivní tkáň a předpoklad, že její biologická aktivita bude významně změněna benigním nebo maligním nádorovým procesem, mimo rámec změněné produkce thyreoidálních hormonů, je opodstatněná. Na druhé straně představuje štítná žláza jen malou část ze všech tkání těla, které mohou být zdrojem sledovaných cytokinů v plazmě. Citlivost a specifickost změn v plazmatické hladině těchto látek proto nemusí být citlivým a specifickým ukazatelem změn v biologické aktivitě patologicky změněné štítné žlázy. Autor dizertace však odkazuje na řadu publikovaných studií, které dokladují účast různých cytokinů při vzniku benigní a maligní strumy.

V úvodu dizertace je odděleně pojednáno o karcinomu štítné žlázy a o cytokinech, na které se zaměřila vlastní experimentální práce. Cíle studie jsou zřetelně vymezeny (str. 36). Metodické postupy jsou pak dostatečně popsány v příslušné části (str. 37 -39). V části věnované vyšetření plazmatických hladin sledovaných cytokinů bylo při zpracování výsledků použito adekvátních statistických postupů. Vyšetření uvolňování dvou cytokinů (HGF a bFGF) do kultivačního media je prezentováno jen proložením plynulé křivky naměřenými hodnotami bez uvedení vlastního postupu.

Výsledky hladin sledovaných cytokinů v plazmě jsou prezentovány jednak v tabulkách a jednak v obrázcích, ve kterých jsou znázorněny i rozptyly z průměrů naměřených hodnot, předpokládám, že směrodatné odchylky. Prezentace výsledků je v této části přehledná a dostatečná. Výsledky sledování hladiny hepatocytárního růstového faktoru (HGF) a bazického fibroblastového růstového faktoru (bFGF) v mediu omývajícího tkáňové řezy jsou prezentovány v obrázcích 4.6 až 4.8. Předpokládám, že výsledky představují optimalizované proložení plynulé křivky naměřenými hodnotami, které prezentovány nejsou. Z popisu metodiky sledování těchto dvou cytokinů v kultivačním mediu vyplývá, že odběr vzorků byl po ukončení promývání mediem bez tyreotropního hormonu (TSH) a

bez epidermálního růstového faktoru (EGF) šestkrát častější než v průběhu inkubace s těmito látkami. Perioda i amplituda fluktuací ve zjištěných koncentracích sledovaných cytokinů je přitom obdobná. Významnost těchto výsledků lze proto obtížně posoudit, protože hodnoty z delších intervalů (hodinových) mohou představovat je krátkodobé, a v podstatě náhodné, výkyvy fluktuací s vyšší frekvencí.

Zajímavé je porovnání koncentrací HGF a bFGF v plazmě a v kultivačním mediu. V případě HGF jsou hladiny dosažené v kultivačním mediu asi 10 krát až 30 krát nižší než v plazmě, v případě bFGF jsou asi 20 až 50 krát vyšší než v plazmě. Tento velký rozdíl je překvapivý, zvláště s ohledem na zřetelné zvýšení plazmatické hladiny HGF v plazmě nemocných s adenomem a karcinomem štítné žlázy. Je proto možné, že zdrojem zvýšení hladiny HGF v plazmě u těchto nemocných není zvýšená produkce tohoto cytokinu tkání štítné žlázy, ale nějaký jiný vliv nádorově změněné štítné žlázy na produkci HGF jinou tkání, nebo na délku setrvání tohoto cytokinu v plazmě. Postrádám komentář k tomuto zajímavému nálezu.

Předložená studie navazuje na některé předchozí zprávy z jiných pracovišť a tvůrčím způsobem je rozpracovává. Současný stav řešené problematiky je dobře zpracován v úvodní části. Cíle práce, které vycházejí ze současného stavu znalostí jsou jasně a správně formulovány. Množství shromážděných výsledků je dostatečné z hlediska cílů a jejich zpracování je, s výjimkou výše uvedených výhrad, správné. Diskuze slouží zařazení získaných původních výsledků do kontextu dosavadních znalostí řešené problematiky. Interpretace výsledků získaných metodou průtokové tkáňové kultury a jejich "transpozice" do situace celistvého organismu je obtížná. Přesto si tohoto pokusu o přímé zjištění biologické aktivity normální a nádorově změněné tkáně štítné žlázy cením, protože autor dizertace mohl právem očekávat velké rozdíly v aktivitě normální a nádorové tkáně. Skutečnost, že rozdíly nebyly zjištěny nebo byly pod úrovní rozlišitelnosti, není proto nedostatkem zvoleného přístupu.

Dizertace naplňuje formální a obsahové požadavky na dizertační práci pro obhajobu doktorského titulu PhD za jménem. Její autor prokázal dobrou orientaci v řešené problematice, soustavnost a vytrvalost v jejím řešení a schopnost zpracování výsledků do původních vědeckých sdělení. Je zřejmé, že MUDr. David Veselý zvládl metodologii výzkumné práce, získal původní výsledky, které správně zařadil do kontextu stávajících znalostí o studovaném problému a jejich zveřejnění předcházela oponentura. Dizertace řeší závažnou klinickou a medicínskou problematiku. Cíle dizertace považuji za splněné a doporučuji ji přijmout jako podklad pro udělení doktorského titulu PhD jejímu autorovi.

V Praze dne 10. 4. 2006



Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc