



**Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Ústav molekulární patologie**

**Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
Tel.: 973 253 223, Fax: 495 513 018**

Oponentský posudek disertační práce

Uchazeč: **MUDr. David Pohl**

Název disertační práce: **Vliv Goeckermanovy terapie na vybrané parametry angiogeneze a zánětu u pacientů s psoriázou**

Doktorský studijní program: **Lékařská imunologie**

Instituce: **Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Oponentka: **doc. Ing. Lenka Hernychová, Ph.D.**

Práce je zaměřena na hodnocení vybraných ukazatelů jednotlivých etiopatologických dějů psoriázy v souvislosti s Goeckermanovou terapií. Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, na jejímž rozvoji se podílí i angiogeneze, a proto byly vybrány parametry charakterizující oba tyto děje (zánět i angiogenezi). V práci je kladen také důraz na posouzení proangiogenní aktivity.

Členění práce je velmi přehledné a promyšlené. Práce je čtivá a dokázala zaujmout. V textu je minimální množství překlepů a ojedinělý výskyt anglikanismů (např. model byl viabilní, str. 12), je zde uvedeno 330 literárních citací. Další předností práce je hezké grafické zpracování, téměř všechny obrázky i grafy mají jednotný formát.

V teoretické části jednotlivé kapitoly postupně uvádějí čtenáře do problematiky týkající se angiogeneze (např. fyziologické a patologické procesy angiogeneze, její terapeutické modulace, molekulární mechanismy). V textu je kromě známých faktů naznačeno, že oblast angiogeneze je stále neprobádaná a skýtá mnoho nezodpovězených otázek. Jednou z nich je kvantifikace míry angiogeneze *in vivo* u pacientů, která by umožnila monitorovat odpověď na léčbu, upřesnit dávkování a rychle měnit léčebnou strategii. Další zajímavou oblastí, která by se mohla stát předmětem bádání, je terapie zaměřená na blokování angiogeneze vedoucí ke

zlepšení příznaků psoriázy. V dnešní době je používán extrakt ze žraločích chrupavek. Neméně zajímavou metodou léčby je genová terapie využívající endostatin - lék patřící do skupiny antiangiogenních látek, který je považován za nejméně toxický protinádorový experimentální lék. V teoretické části je tedy vše uspořádáno tak, aby čtenář snadno pochopil výsledky a orientoval se v diskuzi.

Výsledky jsou dány do kontextu s dosud publikovanými literárními údaji a ukazují směr dalšího výzkumu. Práce přináší nové a originální výsledky. Např. jako první změřili hladiny solubilní formy endoglinu (CD105) v sérech pacientů s psoriázou a dokázali její významný pokles po Goeckermanově terapii (graf č. 14). Zjistili, že hodnoty proangiogenní molekuly VEGF, chemokinu MCP1 a ukazatele chronického zánětu PTX3 zůstávají u pacientů s psoriázou zvýšené i po skončené léčbě. Tyto znaky souvisí s pravděpodobnou aktivací T-lymfocytárního systému psoriaticů, která přetrvává v dominantní formě bez klinických příznaků. Dále jsou postupně uvedeny všechny výsledky dokladující splnění zadaných cílů.

V diskuzi jsou komentovány čtyři publikace, ve kterých je MUDr. David Pohl autorem nebo spoluautorem, a byly klíčové pro sepsání disertační práce. V každé kapitole je uveden název publikace a k ní je připojen komentář k získaným výsledkům. Opět toto uspořádání je přehledné a pro čtenáře nenáročné na orientaci v jednotlivých dosažených výsledcích.

K práci mám jedinou výtku, která se týká nedostatečného uvedení zkratk vyskytujících se v textu do seznamu zkratk na str. 127 (např. chybí v seznamu *DML*, *TEM* na str. 19; *GFP*, *CD* na str. 29; *PTK* na str. 43). Některé zkratky jsou uváděny pozdě (např. zkratka *GT* – *Goeckermanova terapie*, je uvedena až v souhrnu na str. 94, i když tato terapie byla zmiňována několikrát v předchozím textu). Dále bych doporučila uvádění celého anglického názvu zkratk (např. *NGF* – *nerve growth factor*). V některých případech tak autor činí, ve většině případů však uvádí české překlady (např. *MTD* – *maximální tolerované dávce*) a to by mohlo být pro čtenáře (případně studenty) nepřehledné. Naopak se mi velmi líbilo vkládání anglických překladů do vět, kde u některých slovních spojení se jen těžko hledají ekvivalentní česká slova. Byl tak upřesňován význam celé věty (např. *Nádorové onemocnění bylo nazváno ránou, která se nehojí* „*Cancer – a wound that doesn't heal*“).

Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce

- 1) V teoretické části disertační práce se zmiňujete o možnosti kvantifikace míry angiogeneze *in vivo* u pacientů s psoriázou nebo rakovinným onemocněním (str. 27). Tato metoda zatím neexistuje. Naznačil byste, zda je možné v budoucnosti takovou metodu vyvinout?
- 2) V práci uvádíte průkaz zvýšené hladiny VEGF u psoriatiků a její snížení po úspěšné léčbě. Navíc hladiny VEGF korelovaly s PASI hodnocením tíže nemoci. Znamená to tedy průkaz míry angiogeneze na závažnost onemocnění. Mohl byste navrhnout panel márků a parametrů, který by poskytl informaci jednak o míře angiogeneze a zároveň o závažnosti onemocnění psoriatiků a vlivu léčby?
- 3) Zajímalo by mě, zda si myslíte, že je v současné době dostatečné množství ukazatelů souvisejících s onemocněním psoriázou a zda by komparativní proteomické studie mohly přispět k odhalení dalších márků charakterizujících toto onemocnění?

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že cíle vytyčené v disertační práci byly splněny. Disertační práce jednoznačně **splňuje** podmínky uvedené v paragrafu 47 odstavce 4 zákona. MUDr. David Pohl prokázal způsobilost k samostatné vědecké práci a získal nové originální výsledky, které byly efektivně publikovány. Práci **doporučuji** k obhajobě a hodnotím ji jako **výbornou**.

V Hradci Králové 22.8. 2011

doc. Ing. Lenka Hernychová, Ph.D.