

Oponentský posudek

doktorské disertační práce MUDr. Štěpána Rusňáka

Stanovení promotorů angiogeneze v nitrooční tekutině pomocí multiplexové imunoanalýzy

V předložené disertační práci si MUDr. Rusňák klade za cíl zjistit, zda lze pomocí multiplexové imunoanalýzy stanovit koncentraci vybraných analytů – proangiogenních a antiangiogenních faktorů v nitrooční tekutině a zda zjištěné hladiny korelují se závažností klinického nálezu u pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií (DR).

Mnoho očních onemocnění vzniká na podkladě patologické angiogeneze. V současné době jsme svědky rozvoje léčby řady těchto chorob na podkladě inhibice patologické angiogeneze. V kaskádě dějů, které provází angiogenezi hrají zásadní roli proangiogenní a antiangiogenní cytokiny. V současné době je riziko angiogenní aktivity posuzováno zejména z klinického nálezu, pomocí fluorescenční angiografie či optické koherenční tomografie. Při klinickém vyšetření jsem schopni detekovat již existující novotvořené cévy, exsudativní aktivitu či ischemická ložiska produkující proangiogenní faktory. Koncentrace těchto proangiogenních faktorů a jejich vztah ke klinickému nálezu je oblast dosud zejména v české literatuře nediskutovaná. Zejména proliferativní DR i přes nesporný pokrok na poli diabetologie i oftalmologie nadále představuje závažný medicínský, avšak také sociálně-ekonomický problém. V poslední době jsme svědky bouřlivého rozvoje antiangiogenní – tzv. antiVEGF terapie řady očních chorob. Dr. Rusňák si zvolil téma disertační práce, které je aktuální a výzkum v tomto směru je velmi potřebný.

Disertace má celkem 80 stran včetně seznamu použité literatury, 13 grafů, 13 tabulek a 13 kvalitních obrázků. Práce obsahuje 75 citací zahraničních autorů..

Text práce je rozčleněn podle normativních požadavků kladených na disertační práci. Dokumentace je graficky i reprodukčně na velmi dobré úrovni. Metody statistického zpracování výsledků jsou vhodně zvoleny. Cíle práce jsou jasně definovány, metodika klinické části i statistického zpracování je dostatečně popsána.

V rozsáhlém úvodu do problematiky angiogeneze je podán přehled hlavních faktorů angiogeneze. Zvláštní kapitola je věnována angiogenezi u proliferativní DR. Podrobně je zpracováno téma angiogeneze a neovaskulárního glaukomu. Ten představuje terminální stadium řady očních onemocnění spojených s patologickou angiogenezí včetně proliferativní DR a má za následek závažné postižení zrakových funkcí. Zvláštní kapitola úvodu je věnována antiVEGF terapii v oftalmologii. Na závěr úvodu do problematiky je představena laboratorní technika – multiplexová imunoanalýza.

V souboru 59 očí s proliferativní diabetickou retinopatií a 51 očí kontrolní skupiny byla pomocí multiplexové imunoanalýzy stanovena koncentrace řady proangiogenních cytokinů a dalších parametrů angiogeneze a zánětu. Nemocní s proliferativní DR byli rozděleni do 3 skupin podle klinické závažnosti, kdy skupinu s nejzávažnějším klinickým průběhem představovali nemocní s dekompenzovaným neovaskulárním glaukomem. Právě pacienti s nejzávažnějším klinickým průběhem dosahovali nejvyšších hodnot koncentrací hlavního promotoru angiogeneze – vaskulárního endoteliálního růstového faktoru oproti pacientům s méně závažným průběhem proliferativní DR. Všichni pacienti s proliferativní diabetickou retinopatií dosahovali vyšších koncentrací proangiogenních cytokinů a antiangiogenního cytokinu ve srovnání s kontrolní skupinou.

Dr. Rusňák prokázal, že stratifikace pacientů podle klinické závažnosti proliferativní DR koreluje s hodnotami koncentrace proangiogenních cytokinů měřených multiplexovou analýzou v nitrooční tekutině. Dále bylo nalezeno několik dalších cytokinů, jejichž hladiny jsou zvýšené v nitrooční tekutině pacientů s proliferativní DR oproti kontrolní skupině.

Lze tedy konstatovat, že autor prokázal, že je možné stanovit koncentrace vybraných cytokinů v nitrooční tekutině. Dále prokázal, že pacienti s nejzávažnějším klinickým průběhem dosahují nejvyšších koncentrací VEGF látek a následně zde lze ospravedlnit intenzivnější a náročnější terapii. Možnost stanovit nitrooční koncentraci VEGF by mohla zároveň pomoci lépe dávkovat terapii – tedy individualizovat léčbu.

K předložené práci mám 2 připomínky:

1. Prezentované rozdělení pacientů s proliferativní DR dle klinické závažnosti je inovativní, v literatuře dosud nezmíněné, nicméně skupinu s nejzávažnějším klinickým průběhem by bylo vhodné do budoucna rozšířit.
2. V disertační práci není zmíněna cena vyšetření, předpokládám, že cena vyšetření může ovlivnit dostupnost tohoto vyšetření.

Závěr: Rozsahem se jedná o přiměřenou, velmi hodnotnou disertační práci na aktuální téma, která přináší nové poznatky. Výsledky byly publikovány v periodiku s vysokým IF. Cíle, které si autor určil, byly pro něho reálné a byly splněny v celém rozsahu. Prokázal osvojení vědeckých postupů a potvrdil, že má předpoklady pro další vědeckou práci. Moje připomínky nejsou zásadní a kvalitu předložené práce nesnižují.

Doporučuji práci k obhajobě.

prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO

přednosta oční kliniky

lékařské fakulty Univerzity Palackého

a Fakultní nemocnice v Olomouci

v Olomouci 18.2.2014