
Dne 7. listopadu 2013

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jindřicha Kopeckého

Oponovaná disertační práce:

Změny buněčných imunologických parametrů se zaměřením na populaci NK buněk u pacientů s tumorem pankreatu ve vztahu k léčbě a depresi

Autor dizertace: MUDr. Jindřich Kopecký

Oponent:

Prof. RNDr. Jiřina Vávrová, CSc.: K Polabinám 277, 500 11 Hradec Králové 11

zaměstnavatel: Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Katedra radiobiologie, Hradec Králové

Oponovaná disertační práce MUDr. Jindřicha Kopeckého má celkem 97 stran. Skládá se z literárního úvodu (30 stran), materiál a metody (16 stran) výsledků práce (5 stran), diskuse a závěru (4 strany) a příloh. Výsledky jsou dokumentovány pěti tabulkami a čtyřmi obrázky. Literatura obsahuje 266 citací.

Cílem uvedené práce bylo zjistit, jakým způsobem ovlivňuje, bezpochyby jedno z nejzávažnějších a terapeuticky špatně zvladatelných onemocnění, karcinom pankreatu, imunitní systém pacienta. Onemocnění dále vede k vyššímu výskytu depresivních stavů, které mohou následně také ovlivnit imunitní systém. Rozsáhlý úvod se věnuje karcinomu pankreatu, jeho klasifikaci a dále vztahu depresivních poruch k zhoršení kvality života a prognózy onemocnění. V druhé části literárního úvodu je popsán vztah imunitního systému resp. jednotlivých subpopulací T lymfocytů a NK buněk obecně k rozvoji nádorového onemocnění a dále pak vztah k rozvoji deprese.

V kapitole „metody a pacienti“ se autor věnuje rozdělení pacientů do dvou skupin, což je nepochybně zásadní pro další vyhodnocení práce. Chybí mi tam

vyhodnocení dotazníků (viz příloha) podle kterých bylo 21 pacientů, kteří byli do studie zařazeni, rozdělení do skupin.

Metodická část práce je sepsána dostatečně podrobně s uvedením všech potřebných parametrů. Autor použil ke stanovení subpopulací T lymfocytů a NK buněk v periferní krvi čtyřparametrickou průtokovou cytometrii. Jako oponent oceňuji, že se autor, přestože je klinický pracovník naučil pracovat na průtokovém cytometru a zvládl také nelehkou metodu zpracování výsledků čtyřparametrické průtokové cytometrie. Všechny výsledky jsou statisticky zpracovány a vyhodnoceny. Oponent v práci vyjma jednoho souborného obrázku, který ukazuje postup analýzy průtokové cytometrie postrádá reprezentativní snímky jednotlivých způsobů měření, ze kterých potom byla odečítána procenta jednotlivých subpopulací. V tabulce č. 5a i 5b chybí popis CD znaků, které nesou jednotlivé subpopulace. Práce by byla přehlednější, pokud by autor zpracoval jednotlivé znaky v samostatných obrázcích a ne v rozsáhlé společné tabulce.

Diskuse, je vzhledem k dlouhému úvodu relativně krátká, i když počet citovaných prací je velký. Z diskuse a výsledků autora vyplývá, že vliv deprese a chronického stresu vede k vzestupu neutrofilních granulocytů v periferní krvi a naopak k snížení počtu lymfocytů. Tento vliv se projevil také v souboru pacientů s karcinomem pankreatu. Z práce je zřejmé, že hlavním faktorem ovlivňujícím NK buňky, přítomné v periferní krvi je nádorového onemocnění. Subpopulace CD16⁻ CD56^{bright} představuje minoritní populaci NK buněk, která se nachází preferenčně v lymfatických uzlinách a odtud se dostává do periferní krve a dále se diferencuje na CD56^{dim}. Jejich počet u pacientů s karcinomem pankreatu klesal, zatímco počet výkonných cytotoxických NK buněk CD56^{dim} se neměnil.

Výsledky hodnocené disertační práce ukázaly, že rozvoj nádorového onemocnění je základní noxa ovlivňující imunitní systém pacienta. Klesají počty lymfocytů a počty cytotoxických T lymfocytů (CD3^{+high} CD8^{+high}). Zajímavý je, z hlediska dlouhodobého, význam cytostatické léčby, kde nebyl pozorován významný vliv na imunitní systém.

Otázky a připomínky recenzenta:

- 1. Za jak dlouho po chemoterapii gemcinabinem jste imunologickou odpověď testoval? Není doba, kdy je testována imunitní odpověď pacienta na vliv gemcitabinu zásadní?**

2. Ve Vaší práci subpopulace CD16⁻CD56^{bright}. u pacientů s karcinomem pankreatu klesala, zatímco počet výkonných cytotoxických NK buněk CD56^{dim} se neměnil, není zde opět časová závislost. Se stoupajícím časem po začátku onemocnění se posléze také projeví pokles subpopulace CD56^{dim}?

Závěr :

Autor prokázal znalosti, jak z oboru onkologie, tak z oboru imunologie. Práce byla naplánována, provedena a sepsána vědecky odpovídajícím způsobem a přinesla nové vědecké poznatky týkající se vlivu deprese na imunitní systém pacientů s nádory pankreatu. Autor opublikoval předepsaný počet publikací. Předložená práce **vyhovuje** všem předpisům stanoveným pro disertační díla. Proto ji navrhuji **přijmout** a MUDr. Jindřichu Kopeckému udělit vědeckou hodnost **Ph.D.**

Prof. RNDr. Jiřina Vávrová, CSc.