

Posudek doktorské dizertační práce

Autor: MUDr. Pavlína Králíčková

Název: Laboratorní parametry v detekci účinku protinádorové terapie na imunitní systém

Doktorský studijní program: Radioterapie a klinická onkologie

Pracoviště: Katedra kliniky onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Školitel: Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, PhD

Vztah nádorového bujení a imunitního systému je již mnoho desetiletí významnou oblastí výzkumu s řadou publikací a malých i velkých objevů v různých aspektech uvedeného vztahu. Do této oblasti se ve své dizertační práci vydala i paní Dr. Králíčková. Ta se soustředila především na popis základních parametrů specifické imunity u nemocných s karcinomem prsu před léčbou, během léčby i po skončení léčby a dále na některé možné vedlejší efekty nádorového bujení a jeho terapie. Jedná se o aktuální témata, která nám mohou pomoci objasnit změny vedoucí k různému výsledku vztahu pacient-nádorové bujení při použití onkologické léčby. Te třeba říci, že konkurence v další odborné literatuře je veliká, přesto autorka dokázala přinést nové výsledky.

Autorka si definovala několik otázek, jež budou řešeny, ty je možno je shrnout do dvou oblastí:

1. problematiky vyšetření buněčných subpopulací u pacientek s karcinomem prsu, změn těchto subpopulací při protinádorové léčbě a po skončení této léčby.
2. Vztah nádorového bujení (nebo konkrétně karcinomu prsu) a jeho léčby k rozvoji aterosklerotických změn a vztah některých parametrů imunitního systému k těmto změnám.

Použitou laboratorní metodikou byla zejména průtoková cytometrie, dále též některé biochemické metodiky (např. pro stanovení sérového neopterinu).

Práce začíná úvodními kapitolami popisujícími vztah imunitního systému k nádorovému bujení a zejména pak roli jednotlivých buněčných subpopulací účastnících se protinádorové odpovědi proti buňkám maligního bujení. Je popsán význam jednotlivých subpopulací, jež budou v další práci definovány. Stanoveny byla zejména T-lymfocytární subpopulace, na nichž exprese antigenů CD28 a CD69, dále T-reg lymfocyty (definované jako CD3+CD25+CD127⁻ buňky) a dále počty myeloidních a plasmocytoidních dendritických buněk. Byla stanovena i hladina močového neopterinu, který je především znakem aktivace makrofágo-monocytových buněk v těle.

Vyšetření byla prováděna v době stanovení diagnózy, během léčby ale i 3 roky po zahájení léčby.

Vlastní práce byla provedena na souboru 30 žen s histologicky ověřenou diagnózou karcinomu prsu, tato skupina byla rozdělena na skupinu 2 skupiny: nemocných léčených neoadjuvantní terapií a skupinu žen s metastatickým postižením.

Stanovení markerů aterosklerózy – sérového cholesterolu, HDL, LDL, CRP, alfa-tokoferolu stejně jako měření tloušťky intimy karotid bylo provedeno u 33 pacientek s Dg. karcinomu prsu v různém stupni nádorového postižení.

Při vyšetření lymfocytárních subpopulací nově diagnostikovaných pacientek ve skupině žen s metastatickým postižením ve srovnání se skupinou léčenou neoadjuvantní léčbou bylo, mimo jiné, nalezeno zvýšení relativních počtů CD3+CD28⁻ a CD3+CD69⁺ a absolutního počtu CD8+CD69⁺ lymfocytů, obdobné výsledky byly nalezeny i při srovnání skupiny žen s metastatickým postižením s kontrolní skupinou žen.

Při vyšetření žen 3 roky po zahájení neoadjuvantní terapie bez známek aktivity onemocnění bylo nalezeno ve srovnání s výchozím vyšetřením zvýšení relativního počtu lymfocytů při poklesu relativních počtů CD3⁺ a CD3+CD4⁺ lymfocytů, hlavně ale zvýšení absolutních i relativních počtů CD8+CD28⁺ lymfocytů. Nedošlo ale k normalizaci nálezů ve srovnání s kontrolní skupinou.

Metodikou lineární regrese byly hodnoceny změny buněčných subpopulací v období terapie. Z řady výsledků lze zdůraznit obecný vzestup počtu CD3+ i CD3+CD8+ a CD8+CD28+ buněk v období neoadjuvantní terapie.

Při sledování neopterinu v moči nebyla nalezena korelace se žádnou z vyšetřovaných buněčných subpopulací.

Při vyšetření faktorů aterosklerózy byla nalezena korelace mezi absolutním počtem CD14+CD16+ monocytů a hladinou sérového cholesterolu a též relativním počtem monocytů a sérovými triglyceridy .

Vlastní práce má 139 stran (včetně doplňků), obsahuje 9 tabulek, 38 grafů a 5 obrázků. Je doplněna kopií 1 publikovaného článku v impaktovaném časopise a potvrzením, že tento článek dostal cenu pro nejlepšího mladého prvního autora v uvedeném časopise (Pteridines) v roce 2011.

Připomínky:

Jako určitý nedostatek práce vidím fakt, že přestože práce obsahuje řadu laboratorních nálezů, není zřejmé co je vlastní prací Dr. Králíčkové a kterou část provedli další spolupracovníci.

Autorka opakovaně používá historický, v cizí literatuře dávno nepoužívaný termín „imunoregulační index“. Jakou regulaci tento index vyjadřuje?

K autorce mám tyto dotazy:

V imunologické literatuře je hladina neopterinu sledována poměrně často, obvykle jsem našel vyšetření v séru nemocného (i my máme na toto téma publikaci), což je jistě jednodušší. Může autorka srovnat výhody a nevýhody obou stanovení?

Má autorka nějaké vysvětlení pro popsany vztah mezi počtem monocytů a hladinou cholesterolu a triglyceridů. Může tyto nálezy nějak komentovat?

Co se míní na str 72 větou: „ Výsledky jsou ve shodě s fyziologickým chováním sledovaných lymfocytárních subpopulací“?

Práce splnila své zadané cíle, byly použity adekvátní laboratorní metodicky stejně jako statistické testy. Výsledky jsou vhodně prezentovány a diskutovány, jsou shrnuty v „Závěru“.

Po důkladném prostudování disertační práce MUDr. Králíčkové jsem došel k závěru, že splňuje podmínky podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb. a doporučuji tuto práci k obhajobě vedoucí k udělení titulu PhD.

V Brně 2. 8. 2014

Prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně