

# Oponentský posudek disertační práce

## „Angiogeneze v kostní dřeni“

**Autor:** MUDr. Petra Kašparová, Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta UK, Hradec Králové

**Oponent:** doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D., Ústav patologie, FN Brno, Masarykova Univerzita

### Obecná charakteristika práce:

Předložená doktorská disertační práce MUDr. Petry Kašparové se zabývá aktuální problematikou nádorové angiogeneze u vybraných hematoonkologických malignit. Práce je členěna standardním způsobem, jednotlivé kapitoly tvoří přehledné celky a jsou logicky členěny. Po obecném teoretickém úvodu následuje na asi 50 stranách textu velmi podrobná informace o angiogenezi obecně, o nádorové angiogenezi a přehled údajů o vybraných hematoonkologických malignitách t.j. o mnohotném myelomu (MM) a chronické lymfatické leukémii (CLL), zejména ve vztahu k angiogenezi u těchto onkologických onemocnění.

V další části jsou definovány cíle práce. V kapitole materiál a metodika je charakterizován soubor pacientů a definována kritéria, která byla předpokladem k zařazení do studie.

Podrobně je popsána metodika histopatologického vyšetření kostní dřene včetně imunohistochemického průkazu exprese vhodně zvoleného markeru fVIII a způsobu hodnocení počítačovou analýzou obrazu. Přehledně a stručně jsou popsány metodické přístupy, které byly využity pro studium vybraných klinických parametrů (vyšetření hladin angiogenních faktorů, chromosomální vyšetření, vyšetření mutačního stavu IgVH a zdvojovacího času lymfocytů (LDT), věk pacienta, stádium onemocnění) s odkazy na pracoviště, na kterých byla tato vyšetření prováděna. Následuje popis hodnocení vyšetřovaných položek a statistického zpracování výsledků.

Výsledky jsou prezentovány ve formě velmi přehledných a informativních tabulek a grafů. U pacientů s CLL i MM byla zjištěna vyšší mikrovaskulární denzita (MVD) ve srovnání s kontrolní skupinou. MVD u CLL nebyla závislá na charakteru infiltrace; u pacientů s MM byla prokázána korelace mezi MVD a charakterem infiltrace kostní dřene. Počet mastocytů

byl v kostní dřeni pacientů CLL signifikantně vyšší ve srovnání s kontrolou a vzorky pacientů s MM. Korelace mezi počtem mastocytů a MVD prokázána nebyla. Korelace mezi histopatologickým parametrem angiogeneze (MVD) a klinickými parametry a mezi MVD u CLL a věkem či markery progresu onemocnění zjištěna nebyla.

Závěrečná diskuse kvalitně hodnotí získané výsledky, srovnává s dostupnými literárními údaji a uvádí i další možné cesty budoucího výzkumu. V práci je uvedeno 94 citací literatury včetně zcela recentních a aktuálních odkazů.

### **Formální úroveň práce:**

Práce je psána přehledně, členění textu odpovídá standardním zvyklostem a požadavkům.

V textu se vyskytuje pouze malé množství překlepů (např. str. 13 - ...interakce mezi mezi endoteliemi... - zdvojené mezi; str. 28 ...sinusoidální síti.....- patří síti; str. 46 – ...účinky jsou ...- chybí mezera mezi slovy; str. 64 ...Lenka Kučerová...- chybí mezera mezi slovy; str. 99 ...kontrolní...- patří kontrolní) a nepřesných či neobratných vyjádření (např. str. 12 - ...angiopoetin je skupina pěti proteinů...- spíše patří např. angiopoetiny představují skupinu...; str. 15 ...syncytio a trofoblastem... - domnívám se, že patří syncytio a cytotrofoblastem; str. 16 ... znamená jeho protektivní roli CD105 před pro-apoptotickými faktory... - významově nejasné spojení; str. 20, 21 a 27 opakovaně místo thrombospondin uváděno chybné označení genu jako trombospodin).

### **Obsahová úroveň práce, splnění cílů disertační práce a dotazy:**

Téma práce je kvalitně a přehledně zpracováno. Cíle práce jsou srozumitelně definovány, pracovní hypotézy jsou jasně formulovány. Ze závěrů je patrné, že stanovené cíle se autorce podařilo splnit a práce přinesla výše uvedená zjištění.

Za klady této práce považují především:

- vhodně zvolené téma řešící aktuální problematiku nádorové angiogeneze
- zavedení metodiky vyšetření mikrovaskulární denzity na pracovišti autorky
- způsob objektivního hodnocení preparátů s imunohistochemickým průkazem von Willebrandova faktoru počítačovou analýzou obrazu
- širokou mezioborovou spoluprací
- korelování histopatologických nálezů s klinickými parametry i přesto, že nebyla prokázána statisticky významná korelace mezi histologickým parametrem

angiogeneze a parametry klinickými. Výsledky jsou bezesporu signálem k hledání signifikantnějších markerů.

- stratifikace pacientů s chronickou lymfatickou leukémií nejen podle typu nádorové infiltrace, ale i na základě výsledků vyšetření mutačního stavu IgVH a výsledků vyšetření chromosomálních.
- přehledné uspořádání výsledků a jejich precizní statistické hodnocení
- prezentace výsledků ve formě publikací v tuzemském i zahraničním odborném tisku

Z práce vyplynulo několik otázek a námětů k dalšímu výzkumu a předpokládám, že autorka bude pokračovat ve výzkumu a přispěje k zodpovězení některých neznámých.

1. Z literárního přehledu a závěru diskuse vyplývá, že protilátka proti endoglinu (CD105) by mohla být účinným nástrojem pro studium neoangiogeneze v nádorech.  
Disponujete již protilátkou proti CD105, máte již nějaké zkušenosti s využitím této protilátky či předběžné výsledky, případně srovnání s literárně dostupnými údaji?
2. Je do vašeho diagnostického spektra zahrnut i imunohistochemický průkaz exprese CD38? Jestliže ano, korelují vám výsledky vyšetření mutačního stavu I<sub>3</sub>VH s průkazem exprese tohoto antigenu.

#### **Závěr:**

Předloženou disertační práci hodnotím jako kvalitní, precizně zpracovanou, potvrzující schopnost autorky samostatně vědecky pracovat, analyzovat a interpretovat dosažené výsledky. Uvedené připomínky jsou vesměs formálního charakteru a nesnižují kvalitu práce. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě. Současně doporučuji, aby byl po úspěšné obhajobě autorce disertační práce udělen titul Ph.D.

V Brně dne 28. 12. 2006

Doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.