

Posudek disertační práce "Glykobiologie nádorů hlavy a krku"

Autor: MUDr. Zdeněk Čada

Pracoviště: Anatomický ústav a Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Předložená disertační práce psaná v českém jazyce má rozsah 39 stran textu, včetně 1 stránky poděkování, 1 stránky obsahu, 7 stránek literárních citací a 2 stránek citací práce autora. Ty zahrnují celkem 7 původních a přehledových prací, z nich 5 v časopisech s IF.

Na tento velmi stručný text navazuje celkem 73 stránek příloh, které zahrnují reprinty 6 výše zmíněných prací, na kterých se autor disertace podílel jako hlavní autor či spoluautor, a manuskript jedné původní práce s potvrzením přijetí do tisku.

Autor si pro svou disertaci zvolil velice aktuální téma týkající se glykobiologické charakterizace dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku, vyšetření exprese nukleosteminu a objasnění funkce nádorově asociovaných stromálních fibroblastů a potenciálního využití studovaných parametrů ve stanovení prognózy těchto nádorů.

Práce vznikla v rámci interdisciplinární spolupráce klinického pracoviště (Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku) a teoreticky zaměřeného pracoviště Anatomický ústav. V jednotlivých článcích je uvedena dedikace celkem 8 grantům a výzkumným projektům (českým i zahraničním), ve vlastním textu disertace není zdroj financování zmiňován.

Formální členění textu v zásadě odpovídá standardním zvyklostem a požadavkům kladeným na tento typ publikace. Disertace se pohybuje na pomezí mezi klasickou původní vědeckou prací a komentovaným souborem prací autora. Z textu je zřetelně patrná vysoká odborná erudice autora. Jednotlivé kapitoly jsou řazeny a členěny logicky a tvoří přehledné celky. Úvod (13 stran) se věnuje úloze lektinů, objasňuje vznik a kinetiku kmenových buněk, úlohu nukleosteminu v jejich genezi, obsáhle rozebírá roli nádorového stromatu a problematiku epitelomezenchymové transformace.

Cíle práce jsou definovány; řešená problematika je rozdělena na několik dílčích podotázek. Poněkud postrádám jasnou formulaci pracovní hypotézy.

V oddíle materiál a metodika je popsán způsob získávání biologického materiálu, všechny vzorky byly získány s příslušným informovaným souhlasem pacienta. Dále je popsán způsob kultivace buněk normální kůže a nádorů. V popisu imunohistochemie postrádám podrobnější

údaje o vlastním provedení vyšetření (jaké primární protilátky byly použity, jaké ředění, délka inkubace, teplota při inkubaci, apod.). Část těchto informací lze nalézt v textu příloh, nikoli však všechny. V dalších částech tohoto oddílu je popsán postup lektinové histochemie, analýzy na průtokovém cytometru a cytogenetické analýzy - i zde postrádám podrobnější popis jednotlivých metod.

Zásadním nedostatkem je však úplná absence popisu souboru - nejen že není udán počet případů, ale chybí i popis základních charakteristik souboru (počet vzorků nádoru, počet vzorků kontrolní tkáně). Autor sice zmiňuje, že všechny postupy jsou podrobně popsány v jednotlivých publikacích v příloze, jsem však přesvědčen, že přinejmenším stručně by měla být tato data sumarizována i v textu vlastní disertace. Druhou významnou připomínkou je fakt, že v jednotlivých pracích jsou všechny dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku brány jako jedna homogenní skupina. Realita je však diametrálně odlišná a zahrnovat do jedné kategorie zároveň relativně málo agresivní karcinomy hrtanu a vysoce agresivní karcinomy hypofaryngu není správné.

Výsledky a diskuse - v tomto oddíle jsou opět víceméně sumarizovány poznatky, které jsou podrobně rozebrány v jednotlivých přílohách. Připomínku mám ke kapitole 4.1., která odkazuje na publikaci č. 4. Tou je však přehledový článek publikovaný v Časopisu lékařů českých, který žádná originální data nepředkládá. Kapitoly 4.2. a 4.3. odkazují na původní práce a sumarizují výsledky v nich publikované.

V souhrnu výsledků autor konstatuje, že exprese galektinu-7 nekoreluje s přežitím a nelze v současné době využít jako prognostického markeru, expresi nukleosteminu nelze považovat za znak charakteristický pro kmenové buňky a že nádorové fibroblasty jsou schopny změny fenotypu normálních fibroblastů do nádorových buněk.

Pokud jde o formální úpravu, je třeba konstatovat, že práce obsahuje značné množství překlepů, anglicizmů a nepřesností (jen namátkou - DAKO nesídlí v Brně, nýbrž v dánském Glostrupu), autor zmiňuje disproporci mezi diferenciací a maturací, má však pravděpodobně na mysli disproporci mezi proliferací a maturací, je popisována exprese galektinu-1 ve stromatu psoriázy (je zřejmě myšlena dermis kůže postižené psoriázou), atd. atd.). Tyto poměrně četné chyby a překlepy tak zcela zbytečně snižují hodnotu jinak kvalitního díla. Těžištěm celé disertace tak jsou jednoznačně přílohy. Publikace jednotlivých dílčích výsledků v renomovaných recenzovaných (převážně zahraničních impaktovaných) časopisech je nejlepším potvrzením splnění cílů disertace. Je na škodu, že pečlivost věnovaná přípravě jednotlivých článků nebyla zopakována i při přípravě disertačního spisu.

Přes výtky zmíněné výše jsem přesvědčen, že vytyčené cíle práce byly splněny. Dosažené výsledky jsou významným příspěvkem do diskuse o onkogenezi a diagnostice dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Práce podtrhuje obtížnost čistě morfologické diagnostiky a obohacuje mozaiku současného poznání v této oblasti o další významné poznatky.

Dotazy a připomínky:

K práci nemám připomínky či výhrady jiné, než ty, které byly konstatovány v textu výše.

Rád bych položil 2 dotazy týkající se řešené problematiky:


1. Nakolik se na vzniku sarkomatoidních (vřetenobuněčných) dlaždicobuněčných karcinomů mohou podílet stromální fibroblasty a nakolik se jedná o transformaci původních epitelových nádorových buněk?
2. Pozoroval autor rozdíly v expresi galectinu-7 a cytokeratinu 10 mezi nádory orofaryngu (případně tonzily) a ostatními nádory?

Závěr

Dr. Zdeněk Čada předložil disertační práci, která potvrzuje schopnost samostatné vědecké práce, kritického přístupu a schopnosti analýzy a interpretace zjištěných výsledků. Autor prokazuje hluboké odborné znalosti a velké vědecké zaujetí při řešení. Disertace odpovídá požadavkům, které stanovuje §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Proto navrhuji, aby po obhájení byl MUDr. Z. Čadovi udělen akademický titul doktor - Ph.D.

V Hradci Králové, 21. 8. 2009



Prof. MUDr. Aleš Rýška, Ph.D.