

Oponentský posudek doktorské disertační práce

## **Patofyziologie nádorového mikroprostředí karcinomu slinných žláz**

Autor: MUDr. Martin Kuchař

Školitel: MUDr. Jiří Skřivan, CSc.

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Posudek vychází z předložené disertační práce a autoreferátu.

Předložená disertace má formu monotematicky zaměřeného souboru. Představuje velmi dobrý příklad studie vycházející z klinických potřeb, která ve svých výsledcích významně přispívá k poznání obecných zákonitostí buněčných interakcí. Za prioritní považuji zachycení dynamiky rozvoje karcinomu podle rozdílů mezi centrem a periferií nádoru i průkazy oboustranné interakce nádorové tkáně s elementy buněčné obrany organismu. Stejně významný a relativně nový je i přístup zaměřený na studium mikroprostředí nádorové tkáně.

Disertace vychází z tří prací publikovaných v časopisech s vysokým IF a nejméně sedmi dalších, šířeji zaměřených prací. Disertace je psána velmi dobrou češtinou a je velmi pečlivě zpracována.

Předložená disertace má 73 stránek a skládá se z třiceti stránek úvodu, má jasně vymezenou pracovní hypotézu a z ní vyplývající cíle práce, následované šesti stránkami metodiky, a dvaceti stránkami výsledků. Diskuse a souhrn představují dalších pět stránek. Seznam použité literatury obsahuje 155 položek, řazených podle pořadí v textu. Výběr použité literatury zahrnuje většinou velmi recentní práce.

Rozsáhlý úvod přináší současné poznatky a je členěn do tří kapitol. Kromě rozsáhlé analýzy jednotlivých typů karcinomu slinných žláz, jejich epidemiologie, histologie a prognostických vyhlídek, obsahuje i kapitolu zaměřenou na diagnostiku a terapii těchto nádorů. Ač obvykle tyto kapitoly nejsou pro disertace zvlášť přínosné,

mají v tomto případě velký význam pro analýzu patogenetických mechanismů vývoje tkání nádoru i jejich interakcí s imunitním systémem.

Metodická úroveň disertace je velmi vysoká. Výběr pacientů zahrnuje nejen dostatečně velké skupiny tříděné podle jednotlivých typů karcinomů, ale i podle stadia vývoje a věku pacientů. Autor, obohacený o dřívější zkušenosti s prací v neurohistologické laboratoři, má hluboké znalosti imunohistochemických metod, jejich předností, úskalí i možnostem kvantitativního hodnocení.

Kapitola přinášející výsledky studie je přehledně zpracovaná ve velmi dobře graficky ilustrovaná. Týká se to nejen použité fotodokumentace imunohistochemických metod a vizuálně hodnotitelných rozdílů, ale i výsledků statistického zpracování ve formě „teplotních map“.

Všechny výsledky byly publikovány ve významných vědeckých časopisech. Byly tedy již recenzovány a nelze očekávat žádnou novou, zásadní kritiku. V rámci formálního hodnocení této disertační práce uvádím následující poznámky:

1. Cíle, stanovené pro potvrzení, či vyvrácení hypotézy byly splněny. Možnost translace do kliniky je také evidentní. Nicméně z hlediska obecného poznání by mne zajímal autorův názor na dynamiku vzájemného působení imunitního systému a tkáně nádoru – je stupňování malignity nádoru výsledek jakéhosi „vnitřního“ programu nádoru, nebo právě výsledek takové interakce? Intervence do imunitní reakce (terapie) by pak mohla vývoji malignizace zabránit (zpomalit)?
2. Inovativní přístup k imunocytochemické analýze nádoru, tj. srovnání periferie a středu nádoru, přinesl řadu nálezů s významnou klinickou projekcí. Přináší však i otázku: Čím jsou tyto rozdíly mezi středem a periferií nádoru způsobeny? Zachycují dynamiku proměn malignity nebo různé možnosti interakce imunitního systému a nádorových buněk? Jakou roli by mohlo hrát případné rozdíly v krevním zásobení?
3. Mikroskopická analýza histologických preparátů je velmi pracná a vyžaduje vysoce odborný přístup. Bylo by možné využít některé z metod automatické analýzy obrazu (automatické programované skenování preparátu s odečtem značených buněk)?

## **Závěr**

Předložená doktorská disertační práce „Patofyziologie nádorového mikroprostředí karcinomu slinných žláz“ MUDr. Martina Kuchaře vymezené úkoly splnila. Její téma je vědecky aktuální a její výsledky mají pro biomedicínský výzkum obecnou platnost. Přesvědčivě dokládá disertantovu vědeckou erudici, schopnost cílevědomě sledovat logicky koncipovaný a pečlivě propracovaný výzkumný projekt a přináší nové poznatky. Protože předkládaná práce vyhovuje požadavkům kladeným na doktorskou disertační práci stanovené v kapitole VI, §2 odst. 1 Řádu postgraduálního doktorského studia biomedicíny a §47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., doporučuji, aby MUDr. Martinu Kuchařovi byla na jejím základě po úspěšné obhajobě udělena vědecká hodnost PhD.

V Praze dne 28. října 2023

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.  
Fysiologický ústav 1. lékařské fakulty  
Universita Karlova v Praze