

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Aleš Homola

### Difúzní parametry CNS u vybraných patologických stavů a buněčná terapie míšního poranění

Posudek vychází z opravené verze disertační práce a autoreferátu.

Téma první části práce zahrnuje aspekty klinicky významné i teoretické důležité pro porozumění funkce mikroprostředí CNS a jeho významu v rozvoji některých patologických stavů. Druhé téma je součástí hledání možnosti aktivace mechanismů obnovy v centrálním nervovém systému.

Předložená disertace se skládá ze dvou částí. První část je výsledkem experimentální práce autora disertace a zaujímá asi dvě třetiny disertace. Skládá se z dvaceti stránek úvodu, kde si autor všímá jak obecných otázek funkce extracelulárního prostoru, tak jeho změn v gliových nádorech a při porušení energetické rovnováhy CNS. V další části jsou vymezeny cíle práce (1 stránka) a podrobně popsány jednotlivé použité metodiky (15 stránek). Popis metodik je velmi podrobný a má až učebnicový charakter. Popisuje metody měření difúzních parametru ECP, včetně postupu při vyrábění a plnění elektrod, metodu mikrodialýzy, postup při přípravě tkáňových řezů z lidské mozkové tkáně resekované při neurochirurgických výkonech, histologické a imunohistologické zpracování této tkáně i metody statistického hodnocení výsledků. Obsáhlá kapitola výsledků (30 stránek) popisuje změny v extracelulárním prostoru CNS za sledovaných experimentálních stavů. V tabulkách a grafech autor předkládá výsledky jednotlivých měření ve složení ECP a jeho difúzních parametrů v jednotlivých měřených vzorcích. Výsledky jsou doplněny histologickou analýzou, která významně přispívá k zařazení funkčních výsledků do kontextu změn struktury tkáně. Diskuse k této části práce na více než deseti stránkách výsledky kriticky hodnotí a v závěru (2 stránky) je shrnuje v souladu s cíly a otázkami položenými v úvodu.



Druhá část disertační práce na přibližně 40 stránkách představuje klinickou studii transplantace autologních kmenových buněk kostní dřeně u pacientů s poraněním míchy, na které se autor disertace podílel.

První část disertační práce je založena na čtyřech publikacích v časopisech s relativně vysokým „impakt faktorem“. Na jedné z nich je autor disertace prvním autorem. Výsledky druhé části disertace byly publikovány v jedné práci se širokým kolektivem autorů, kde je autor disertace druhým autorem.

K předložené práci mám několik formálních a věcných připomínek:

1. Úvod a literární přehled nejsou autorem využity pro vytvoření vědecké (pracovní) hypotézy, jak je ve vědecké práci obvyklé. Předkládané cíle práce (str. 27, 105), které mají umožnit pracovní hypotézu potvrdit, nebo zamítnout, proto s úvodem mají jen nepřímý vztah.
2. Vzhledem k absenci pracovní hypotézy představuje diskuse jen kritické srovnání vlastních výsledků s literárními odkazy.
3. Při studiu lidské mozkové tkáně je vždy obtížné nalézt adekvátní kontrolní materiál. Autoři proto zvolili mozkovou kůru temporálního laloku, odstraněnou v rámci chirurgické léčby farmakoresistentní epilepsie. Tento obvyklý postup má však četná úskalí. Kůra temporálního laloku pacientů s epilepsií, kteří bývají předtím již dlouhodobě léčeni jinými způsoby, je již více či méně změněna. Zmiňované srovnání se vzorky potkana a dalších experimentálních živočichů jen velmi nepřímo prokazuje „normální stav“ použitého materiálu. Bylo by proto vhodné uvažovat o získání vzorku mozkové kůry jiných primátů, nebo alespoň savce s girifikovanou mozkovou kůrou.
4. Oddíl disertační práce zabývající se transplantací autologních kmenových buněk kostní dřeně u pacientů s poraněním míchy je výsledkem práce širokého kolektivu autorů (viz publikovaná práce k tomuto tématu). Autor disertace by proto měl vymezit svůj podíl a vědecký přínos k této studii.

V rámci hodnocení disertace bych chtěl znát názor autora na následující otázky:

1. Gliomy pravidelně narušují hematoencefalickou bariéru a indukují více či méně intenzivní vasogenní edém. Vyskytují se v nich také ložiska hypoxie a nekrosy. Do jaké míry mohly



tyto nehomegenity nádorové tkáně ovlivnit rozptyl naměřených hodnot či závěry o vlastnostech extracelulárního prostoru nádorové tkáně?

2. Mají nálezy o stavu extracelulárního prostoru u jednotlivých typů nádoru prognostický význam?
3. Obdobnou otázku si lze položit i o nálezech rozdílné exprese komponent extracelulární matrix?

### Závěr

Přes uvedené formální výhrady předložená doktorská disertační práce „Difúzní parametry CNS u vybraných patologických stavů a buněčná terapie míšního poranění“ MUDr. Aleše Homoly 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 splňuje podmínky 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 po úspěšné obhajobě byl MUDr. Alešovi Homolovi udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 29. srpna 2008

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Fysiologický ústav 1. LF UK

Albertov 5, Praha 2