



FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ
KLINIKA

TEL.: 532 233 642
FAX: 532 233 603

pracoviště Bohunice

Jihlavská 20
Brno - Bohunice
625 00

Vážený pan
Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.
Proděkan pro vědu a výzkum
Studijní oddělení
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

Věc: Posudek dizertační práce MUDr. Lukáše Smoleje Hodnocení angiogeneze u chronické lymfocytární leukémie

Vážený pane profesore,

dovoluji si Vám poslat posudek výše uvedené dizertační práce.

Posudek:

Předložená práce MUDr. Lukáše Smoleje se věnuje chronické lymfocytární leukemii (CLL), nejčastější leukémii dospělých v bělošské populaci, tedy i u nás. V nedávné době přibližně 15 let došlo na poli CLL k mnoha převratným objevům, především v oblasti prognostických faktorů nemoci, či na poli léčby onemocnění. Nicméně i přesto zůstává spousta otázek, které se CLL týkají, nevyřešena. Jednou z nich je otázka role angiogeneze u CLL.

Předložená dizertační práce MUDr. Lukáše Smoleje je souborem publikovaných i zatím nepublikovaných přehledných a originálních prací, na nichž se MUDr. Lukáš Smolej podílel jako hlavní autor (10 prací) nebo spoluautor (2 práce). Celkem jsou v dizertační práci zastoupeny 2 přehledné referáty a 10 originálních prací. Jen dvě z originálních prací nebyly zatím publikovány. Tři originální práce vyšly v časopisech s „impact“ faktorem ve formě krátkých sdělení. Všechny práce se týkají problematiky angiogeneze a CLL.

Z práce MUDr. Lukáše Smoleje vyplývají následující skutečnosti: V plazmě neléčených pacientů s CLL jsou zvýšené angiogenní aktivátory bazický růstový faktor pro fibroblasty (bFGF), cévní endotelový růstový faktor (VEGF) a solubilní endoglin (sCD105). Dále je u nich zvýšen inhibitor angiogeneze endostatin. Koncentrace solubilního endoglinu je významně vyšší u pacientů s pokročilou CLL ve srovnání s nepokročilými stádii CLL. Koncentrace bFGF je zvýšena především u pacientů s mutovanými geny pro IgVH a koncentrace VEGF u nemocných s nízkou expresí kinázy ZAP-70. Plazmatické hladiny bFGF a VEGF se u pacientů s CLL významně snižovaly po úspěšné léčbě nemoci. U pacientů s CLL byla zjištěna zvýšená dřevňová mikrovaskulární denzita, nicméně korelace mezi mikrovaskulární denzitou kostní dřevně a koncentrací angiogenních faktorů v periferní krvi zjištěna nebyla. Hodnoty mikrovaskulární denzity byly významně závislé na druhu použitého endotelového markeru. Kromě vztahu bFGF a VEGF k mutačnímu stavu IgVH, respektive k expresi

ZAP-70, nebyla MUDr. Lukášem Smolejem zjištěna jiná souvislost angiogenních faktorů a v současné době uznávaných prognostických znaků CLL. Otázkou také zůstává, zda cirkulující angiogenní faktory vyšetřovat v plazmě nebo séru nemocných, k čemuž se MUDr. Lukáš Smolej v diskuzích předložených prací vyjadřuje.

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou.

Na otázky rozhodující k posouzení disertační práce odpovídám:

- 1) Zvolené téma vzhledem k incidenci CLL, její závažnosti a mnoha nejasnostem, které kolem CLL stále jsou, hodnotím jako vysoce aktuální.
- 2) Cíle práce, který si autor stanovil, byly splněny. Na otázky, které si položil, dává odpověď.
- 3) Metody zpracování výsledků jsou odpovídající cílům práce.
- 4) Výsledky práce jednoznačně rozšířily poznatky o roli angiogeneze u CLL. Poznatky týkající se hladiny bFGF a mutačního stavu IgVH a výsledky měření solubilního endoglinu u CLL jsou prioritní.

Na MUDr. Lukáše Smoleje mám v souvislosti s jeho prací následující otázky:

- 1) Publikovaná data jsou často výsledky pilotních analýz. Plánujete pokračování experimentů na větším souboru nemocných?
- 2) Který z markerů angiogeneze se vám jeví jako nejperspektivnější stran upřesnění prognózy nemocných s CLL a stran hodnocení léčebné odpovědi? Nebo nelze hodnotit žádný z markerů odděleně, ale je nutný pohled na skupinu markerů dohromady?
- 3) Byla zveřejněna nějaká data týkající se podání antiangiogenních látek nemocným s CLL? Jaká je podle vás budoucnost této léčby u CLL?

Práci doporučuji k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). MUDr. Lukáš Smolej nejen předloženou práci, ale i další publikační aktivitou, a také svojí angažovaností v rámci České skupiny pro CLL, se kterou jsem dobře seznámen, prokazuje, že má o problematice CLL výborný přehled, že má tvůrčí schopnosti a že je schopen naplánovat, provést a vyhodnotit poměrně náročné experimenty.

V Brně dne 16. 3. 2008

doc. MUDr. Michael Doubek, PhD.