

Posudek disertační práce MUDr. Kristýny Pospíšilové „Metabolismus imunosupresivních léčiv u dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty“

MUDr. Kristýna Pospíšilová si za téma své disertační práce vybrala vysoce aktuální a důležité téma imunosuprese v léčbě dětských pacientů s Crohnovou chorobou. Celá práce je psána pečlivě, s minimem překlepů či nepřesností.

Úvod do problematiky je detailní (místy až příliš) a svědčí o značném přehledu autorky. Hlavní cíl práce je poněkud obecný, nicméně dílčí cíle jsou specifikovány jasně, s jednoznačně definovanými pracovními hypotézami. Disertační práce vychází z několika různých studií/podstudií, což vede k horší přehlednosti (zejména ve výsledkové části). Velmi jsem proto uvítal zvláštní kapitolu „Představení dílčích projektů“. Použitá metodika (laboratorní, klinická i statistická) je adekvátní a dobře popsána. Zde bych zvláště vyzvedl HPLC stanovení metabolitů thiopurinů, které prováděla sama autorka. Tato analýza není zcela triviální a je poměrně ojedinělé, aby ho v rámci svého studia prováděla převážně klinicky orientovaná studentka. Ač je výsledková část místy hůře přehledná (do značné míry kvůli překryvu s částí metodickou-opakovaný popis souboru pacientů), vlastní výsledky jsou vysoce kvalitní, důležité, aktuální a snesou srovnání v mezinárodním kontextu. O tom ostatně svědčí i fakt, že většina z nich byla publikována (či je v recenzním řízení) v respektovaných mezinárodních časopisech s IF. Diskuse je bezesporu nejsilnější stránkou celé disertace, je psána věcně, jasně, výsledky uvádí do kontextu se současným stavem poznání. Je důkazem, že autorka se nejen výborně orientuje v dané problematice a umí interpretovat vlastní výsledky, ale že své poznatky také dokáže přehledně formulovat.

Autorka svou práci jednoznačně splnila nároky kladené na disertační práci a prokázala své předpoklady k samostatné vědecké práci. Její publikační aktivita je značná a to nejen v oblasti přímo související s tématem disertační práce. Po úspěšné obhajobě **doporučuji** udělení titulu Ph.D.

V Praze 2/5/2022

MUDr. Martin Leníček, Ph.D.

K tématu mám několik otázek:

- 1) Ve vašich studiích se sice nepotvrdila hypotéza, že by u dětí na kombinované terapii stačila nižší dávka AZA (žádný vztah mezi 6-TG a trough IFX), ale zároveň ji nelze zamítnout (loss of response je nižší u pacientů s detekovatelnou koncentrací 6-TG). Plánujete provedení nové studie s cílem tuto důležitou otázku zodpovědět?
- 2) Problém shunterů (tj rychlých methylátorů) lze do značné míry vyřešit přidáním alopurinolu. Na základě jakých kritérií (aktivita, konc metabolitů,...?) byste doporučila alopurinol podávat v našich podmínkách?
- 3) Uvádíte, že nejsilnějším prediktorem nonadherence je dávka AZA. Znamená to, že s rostoucí dávkou roste i neochota AZA užívat? Lze tomu nějak předcházet?
- 4) V současné době se v našich podmínkách aktivita TPMT neměří, ale odhaduje na základě genotypizace hlavních variant. Jak časté jsou v ČR „netestované“ varianty, které by mohly mít klinický dopad?
- 5) Vaše predikční modely („Navýšení dávky“ i „Neužívání“) mají v klinické praxi značný potenciál. Máte představu o tom, jak často (a případně kým) jsou využívány?