

odes. 16. 7. 09

M. G. 09

FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE

Přednosta: doc. MUDr. Tomáš Kozák, PhD.

Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Tel: 267162292, FAX: 267163058, e-mail: kozak@fnkv.cz

Studijní oddělení
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Univerzita Karlova v Praze
Šimkova 870
Hradec Králové
500 38

Posudek disertační práce:

„Mobilizace hemopoetických progenitorových buněk z periferní krve“. Autor: MUDr. Daniel Lysák, Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň, Doktorský studijní program vnitřní nemoci, II. Interní klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy.

Vážení kolegové,
předně mi dovoluji, abych poděkoval za důvěru, s níž jste mi odeslali výše uvedenou disertační práci k posouzení.

Formální stránka

Jde o disertační práci vyhotovenou jako svébytná obsáhlá původní práce s jasným teoretickým úvodem, rozбором dosavadních literárních údajů, dobře formulovaným cílem, s popisem metodiky včetně statistického hodnocení vlastních výsledků a diskuse a s jasně formulovanými závěry. Práce je tedy členěna obvyklým způsobem, včetně obsahu a seznamu zkratek. Vlastní text tvoří 48 stran, dále je připojeno 8 tabulek, 21 grafů a 6 obrázků. K práci je připojeno 129 literárních citací. Překlepů je minimálně.

Některé výsledky předložené disertační práce byly získány v rámci řešení grantu IGA MZ ČR NR/9268-3.

Prakticky jediným nedostatkem z formálního hlediska je, že chybí do angličtiny přeložený abstrakt, který je však součástí autoreferátu.

Obsahová stránka

Tématem disertační práce jsou sledování vlivu různých zevních i vnitřních faktorů na mobilizaci hemopoetických buněk z kostní dřeně do periferní krve. Dále byly studovány nepříznivé efekty mobilizačního režimu na dárce alogenních hemopoetických buněk a byla provedena studie změn hladin některých cytokinů v séru resp. plasmě a studie změny exprese některých adhezních molekul na buňkách CD34+.

K analýze úspěšnosti mobilizace CD34+ buněk byly vybrány 3 skupiny pacientů podle onemocnění: pacienti s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), s mnohočetným myelomem (MM) a zdraví dárce alogenních hemopoetických buněk.

Z hodnocení úspěšnosti mobilizace hematopoetických buněk do periferní krve (PBPC) jednoznačně vyplynulo, že u pacientů s CLL byl sběr PBPC ve velkém procentu neúspěšný (59%). Další analýza potvrdila známý fakt, že zejména ti pacienti, kteří byli léčeni

v předchozí době fludarabinem a u nichž byl pokus o mobilizaci příliš časně po ukončení základní terapie (≤ 2 měsíce), mají vyšší pravděpodobnost špatného sběru PBSC.

U pacientů s MM plánoval autor mobilizaci a separaci PBSC s ohledem na požadavek získání štěpu pro alespoň 2 vysokodávkované terapie. Mobilizace a separace pro 2 transplantace byly úspěšné u 94% pacientů, u zbývajících pacientů byl získán alespoň štěp pro 1 transplantaci. Výtěžnost u pacientů s MM byla tedy výrazně větší než u pacientů s CLL. Jako jediná proměnná, která mohla predikovat relativně hůře mobilizovatelné pacienty s MM, byla hladina hemoglobinu ($\leq 108\text{g/l}$).

U 224 zdravých dárců alogenních PBPC analyzoval autor úspěšnost mobilizace a faktory, které ji mohly ovlivnit. Jako nejvýznamnější proměnné, které ovlivňovaly mobilizaci CD34+ buněk do perif. krve, byly v multivariální analýze nalezeny věk (> 50 versus ≤ 50) a počet leukocytů D+5 mobilizace. Konečná efektivita sběru PBSC od zdravých dárců mobilizovaných G-CSF byla vysoká (93%).

Autor analyzoval hladiny cytokinů ve vztahu k možné predikci úspěšnosti mobilizace CD34+ buněk do krve zdravých dárců po stimulaci G-CSF. Z výsledků vyplývá, že hladina sICAM pod 100ng/ml a hladina IL-6 nad 32pg/ml v den 0 stimulace znamenají vyšší riziko nedostatečné mobilizace, s tím, že zejména hladina IL-6 má vysokou sensitivitu. Z analýzy adhesivních molekul u těchto dárců vyplynulo, že byl nalezen zejména negativní vztah mezi expresí CD11c a CD184 a počtem CD34+ buněk v perif. krvi.

Autor také analyzoval a v příslušné kapitole diskutoval výskyt nežádoucích účinků mobilizace PBPC pomocí G-CSF u zdravých dárců. Výskyt nežádoucích účinků u jeho souboru se neodlišoval od publikovaných zkušeností, dominovaly bolesti kostí a „flu-like“ syndrom. V analýzách bylo použito standardních statistických testů.

V Závěru práce autor shrnuje dosažené výsledky do jednotlivých přehledných bodů a zmiňuje se také o potenciálu „kmenových“ buněk v regenerativní medicíně.

Závěr oponenta

Práci hodnotím zcela kladně, jde o velmi dobře zpracovaný soubor hodnocený z několika standardních hledisek a navíc z pohledu dynamiky cytokinů a adhesivních molekul. Práci doporučuji jako práci disertační k obhajobě PhD.

Dotazy oponenta:

1. Soubor 60 zdravých dárců, u nichž byla studována kinetika cytokinů. Nebyl zahrnut z hlediska efektivit mobilizace do předchozího souboru 224 dárců?
2. Používáte na Vašem pracovišti hladiny sICAM nebo IL-6 ve strategii dávkování G-CSF u zdravých dárců?
3. Výtěžnost mobilizace u alogenních dárců je vysoká, problémem je často u pacientů autologních. Plánujete studii s cytokiny a adhesivními molekulami také u těchto pacientů s event. možností následné modifikace mobilizačního režimu?
4. Jde o relativně velký soubor, je dobře zpracovaný, Vaše poslední publikace *in extenso* v zahraničním tisku na toto téma byla vydána před 4 lety, připravujete další?

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, PhD., MBA
4.6.2009

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VÍNICE
ŠROBÁŘOVA 50, 100 00 PRAHA 10
ODDĚLENÍ KLINICKÉ IMUNOLOGIE
nřednostka: Doc. MUDr. Tomáš Kozák
tel.: 267 162 2542