



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. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Děkan
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

Věc: Posudek dizertační práce Mgr. Vladimíry Vroblové Prognostický význam exprese ZAP-70 u nemocných s chronickou lymfocytární leukemií

Vážený pane profesore,

dovoluji si Vám poslat posudek výše uvedené dizertační práce.

Posudek:

Předložená práce Mgr. Vladimíry Vroblové se věnuje vyšetření exprese kinázy ZAP-70 u chronické lymfocytární leukemie (CLL), nejčastější leukemie 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 a na poli léčby onemocnění. Vyšetření exprese kinázy ZAP-70 patří k jednomu z moderních prognostických faktorů této nemoci. Nicméně kolem vyšetřování exprese této kinázy a kolem interpretací výsledků tohoto vyšetření zůstává ještě mnoho otázek.

Předložená dizertační práce Mgr. Vladimíry Vroblové má standardní formální členění, obsahuje úvod do problematiky, popis cílů, metod a souboru nemocných, výsledky a diskuzi. Jako příloha jsou přiloženy 3 práce, na nichž se Mgr. Vladimíra Vroblová podílela jako hlavní autor (2 práce) nebo spoluautor. Jako nevýznamnější hodnotím především první z prací, originální práci publikovanou v European Journal of Haematology. Tyto práce se týkají problematiky kinázy ZAP-70 a CLL.

Z disertační práce Mgr. Vladimíry Vroblové vyplývají následující skutečnosti: Expese molekuly ZAP-70 analyzovaná metodou střední fluorescenční intenzity (MFI) má větší vypovídající hodnotu než expese analyzovaná metodou izotopové kontroly, eliminuje subjektivní chybu při nastavování hranice pozitivity. Výsledky hodnocené pomocí MFI metody lépe rozdělují nemocné na prognosticky příznivou a nepříznivou skupinu. Při použití MFI metody byla zjištěná doba bez léčby i celkové přežití statisticky významně kratší u ZAP-70 pozitivních pacientů v porovnání se ZAP-70 negativními pacienty. Kombinovanou analýzou exprese ZAP-70 a IgVH autorka prokázala nejdelší období bez léčby i celkové přežití u pacientů s negativní expresí ZAP-70 a s mutovanými IgVH geny. Kombinovanou analýzou exprese ZAP-70 a CD38 byla také prokázána nejlepší prognóza u nemocných s negativní expresí ZAP-70 i CD38. Významné změny v expresi molekuly ZAP-70 v průběhu onemocnění byly zaznamenány u 15 nemocných při použití izotopové metody a u 9 nemocných při hodnocení MFI metodou. Většina změn ZAP-70 do pozitivity, byla spojena s nemutovanými IgVH geny a provázena progresí či relapsem onemocnění.

Z práce vyplývá, že stanovení exprese ZAP-70 je vhodné použít jako důležitý doplňující prognostický ukazatel k upřesnění individuálního rizika pacienta s CLL.

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou. Ojedinelé jazykové nedostatky lze pominout, stejně tak podle mého soudu zbytečně obsírně v úvodní části rozebírané otázky, které s problematikou práce bezprostředně nesouvisí, například otázku nádorového bujení a imunitní odpovědi.

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 aktuální.
- 2) Cíle práce, který si autorka stanovila, byly splněny. Na otázky, které si položila, dává odpověď.
- 3) Metody zpracování výsledků jsou odpovídající cílům práce.
- 4) Výsledky práce rozšířily poznatky o prognostické roli exprese kinázy ZAP-70 u CLL.

Na Mgr. Vladimíru Vroblovou mám v souvislosti s jeho prací následující otázky:

- 1) U několika nemocných s progresí CLL jste prokázali změnu exprese kinázy ZAP-70 v čase. Zajímavá je změna do negativity při progresi CLL u 2 pacientů (1 a 16, tab. na str. 82). Jak si to vysvětlujete? Došlo spolu s touto změnou i ke změně některého z dalších prognostických faktorů?
- 2) Byla prováděna analýza exprese ZAP-70 jen z periferní krve, nebo i kostní dřeně? Pokud ano, lišila se nějak tato exprese?
- 3) Lišilo se významně procento léčených pacientů ve skupině ZAP-70 pozitivních a ZAP-70 negativních? Může podle vás léčba nemocných pacientů s CLL ovlivnit sílu jednotlivých prognostických znaků? Jak je tomu podle vás u ZAP-70?
- 4) Některá pracovitě využívají ke stanovení exprese ZAP-70 kvantitativní metodu využívající analýzu množství navázaného fluorochromu (MESF; molecules of equivalent soluble fluorochrome) a jeho porovnání se standardem (kalibrační křivkou). Jak vy se díváte na možnosti této metody a jak vidíte její srovnání s metodou MFI?

Práci **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). Mgr. Vladimíra Vroblová předloženou práci prokazuje, že má o problematice prognostických faktorů CLL přehled, že má tvůrčí schopnosti a že je schopna naplánovat, provést a vyhodnotit laboratorně-klinické experimenty.

V Brně dne 29. 7. 2010

doc. MUDr. Michael Doubek, PhD.