

FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ
Hematologicko- onkologické oddělení
Alej Svobody 80, Plzeň 304 60

děkanát 3.lékařské fakulty
Univerzita Karlova v Praze
Oddělení administrativy vědy a výzkumu
Ruská 87, 100 00 Praha 10

POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

„*Nové biologické markery u lymfoproliferativních onemocnění*“, autor MUDr. Martin Špaček, Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, doktorský studijní program v biomedicině, obor *Biologie a patologie buňky*.

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

Formální stránka

Jde o ucelenou práci věnující se problematice prognostických faktorů u lymfoproliferativních onemocnění. Práce vychází z výzkumu a z publikací, na nichž se uchazeč podílel jako hlavní autor nebo spoluautor. Práce je opatřena teoretickým úvodem do problematiky, který sumarizuje dostupné prognostické faktory (klasické i některé nové, které se teprve dostávají do klinické praxe) a hodnotí jejich praktický přínos a výpovědní hodnotu. Dále jsou představeny výsledky vlastního výzkumu autora následované závěrem shrnujícím hlavní prezentovaná fakta. Text práce tvoří 98 stran, včetně 4 plnotextových článků, které jsou podkladem disertační práce (3 v zahraničních impaktovaných časopisech, 1 v domácím časopise).

Práce je napsána dobrou češtinou s minimem gramatických chyb či překlepů. Diskutovaná problematika je podána jasně a přehledně. V jednotlivých kapitolách se uchazeč věnuje řešeným problémům dostatečně důkladně, vhodně analyzuje dostupnou literaturu a vyvozuje aktuální závěry. Použité metody včetně statistických testů jsou adekvátní, nejsou přítomné evidentní metodologické chyby. Některé výsledky prezentované v disertační práci byly získány v rámci řešení grantů MZ NR9166, MŠMT MSM0021620808, MSM0021620813 a GAUK 24107/2007.

Obsahová stránka

Téma disertační práce je velmi aktuální. Nehodgkinovské lymfomy a Hodgkinova choroba představují velmi heterogenní skupiny onemocnění, jejichž biologické chování a prognóza se mohou významně lišit i v rámci jednotlivých subtypů lymfoidních neoplazií. Předpokladem jejich efektivního léčení je prognostická stratifikace a individualizace léčby v závislosti na riziku onemocnění u konkrétního pacienta. Studium biologických vlastností těchto onemocnění a hledání vhodných prognostických faktorů na úrovni genomu nebo proteomu je trvalou výzvou v hemato-onkologii.

Dvě prospektivní studie byly věnovány sériovému stanovení EBV-PCR v periferní krvi pacientů s Hodgkinovým lymfomem a jeho využitelnosti k monitoraci aktivity onemocnění respektive odpovědi na chemoterapii. Bylo prokázáno, že u EBV-PCR pozitivních pacientů je odpověď na léčbu spojena s poklesem virové plazmatické nálože a u některých pacientů může její opětovný nárůst predikovat relaps onemocnění.

Při analýze genu TP53, jehož mutace je významnou genetickou aberací u řady nádorových onemocnění, byl sledován význam TP53 R72P polymorfismu jako rizikového faktoru u lymfomů. Žádná asociace mezi TP53 R72P polymorfismem a prognózou lymfoproliferativních onemocnění nebyla prokázána.

Poslední práce je věnována důležitému prognostickému markeru u chronické lymfatické leukémie – tzv. ZAP-70. Byla ověřena významná shoda mezi expresí ZAP-70 stanovenou flowcytometricky a molekulárně genetickou analýzou mRNA (86 % korelace). Expresie ZAP-70 byla také ve většině případů ve shodě s mutačním stavem IgV_H (85 %) a podobným způsobem rozdělovala pacienty s CLL do různých prognostických skupin s rozdílnou dobou do zahájení léčby (medián 8,3 vs. 1 rok). Stanovení exprese ZAP-70 průtokovou cytometrií je zatíženo významnou mezilaboratorní variabilitou a subjektivitou při hodnocení. Byla provedena validace, která upřesnila některé metodologické detaily a navrhla možný konsensus.

Připomínky a dotazy oponenta

1. Uvádíte, že exprese ZAP-70 je u většiny pacientů v průběhu onemocnění stabilní. Pozorovali jste změnu exprese nebo vznik klonu s jiným typem exprese u pacientů s progresí CLL nebo transformací CLL do jiného typu lymfomu ?
2. Pozitivitu ZAP-70 jste při cytometrickém vyšetření určovali na základě poměrů intenzit fluorescence T- a CLL lymfocytů s cut-off 4,0. Testovali jste i jiné způsoby hodnocení positivity ZAP-70 (jiný cut-off, negat. kontrola atd.) ? Jaká byla případně jejich sensitivita a specifita ?
3. Považujete sériové stanovení EBV-PCR u pacientů s M.Hodgkin v současné době za klinicky využitelný prognostický faktor či predikátor relapsu ? Jaká je praxe vašeho pracoviště ?

Závěr oponenta

Práci hodnotím zcela kladně. Přes výše uvedené dotazy a připomínky vznesené k disertační práci je možno konstatovat, že práce splnila stanovené cíle. Jde o ucelený souhrn problematiky prognostických faktorů u lymfoproliferativních onemocnění a také původní analýzu některých vybraných rizikových faktorů u chronické lymfatické leukémie a Hodgkinova lymfomu.

Práce zároveň přispívá k upřesnění a standardizaci metody stanovení ZAP-70 u chronické lymfatické leukémie pomocí průtokové cytometrie. Tyto skutečnosti dokládají přínos práce pro obor *Biologie a patologie buňky*.

Uchazeč prokázal dostatečné teoretické a praktické znalosti problematiky a proto **doporučuji předloženou disertační práci k její obhajobě** a doporučuji také, aby byl MUDr.Martinu Špačkovi udělen akademický titul PhD.



MUDr. Daniel Lysák, PhD.
Hematologicko- onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
10.8.2012