

Vážený pan
Prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.
Děkan
Studijní oddělení
Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové

Věc: Posudek disertační práce MUDr. Moniky Motyčkové Prognostické faktory u chronické lymfocytární leukemie

Vážený pane profesore,

dovoluji si Vám poslat posudek výše uvedené disertační práce.

Posudek:

Předložená práce MUDr. Moniky Motyčkové 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 jak v oblasti terapie, tak v oblasti prognostických faktorů nemoci a poznávání biologie nemoci. Nicméně i přesto zůstává spousta otázek, které se CLL týkají, nevyřešena. Disertační práce MUDr. Moniky Motyčkové se tak věnuje velmi aktuálnímu tématu.

Předložená disertační práce MUDr. Moniky Motyčkové se koncentruje na oblast apoptózy a angiogeneze jakožto prognostických faktorů CLL. Jde o oblast, na kterou se pracoviště v Hradci Králové zaměřuje dlouhodobě (viz publikace i habilitační práce doc. Lukáše Smoleje).

Předložená práce je analýzou sérových koncentrací vybraných faktorů hrajících roli v angiogenezi (TNF- α , TGF- β 1, FGF-2) nebo exprese receptorů těchto faktorů (TGF β R2, FGFR2) u 75 pacientů s neléčenou CLL. Z práce MUDr. Moniky Motyčkové vyplývají následující skutečnosti: 1) koncentrace TNF- α v séru je vyšší u pacientů s pokročilejší CLL (vyšší stádia CLL dle Raie i nepříznivé cytogenetické aberace), 2) zvýšené koncentrace TGF- β 1 jsou naopak asociovány s prognózou příznivou (CLL bez masivní lymfadenopatie, CLL s mutovaným IgVH, další období do zahájení terapie), 3) zvýšené koncentrace TGF β R2 jsou u nemocných s pokročilejší CLL a 4) nebyla prokázána asociace exprese FGFR2 s klinickým průběhem onemocnění.

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou. Teoretický úvod by nicméně mohl být dle mého soudu o něco kratší a diskuse rozsáhlejší. Autorka se rovněž nevyhnula překlepům nebo drobným nepřesnostem – například v textu zmiňovaný autor Eichhorst (str. 19) je ve skutečnosti Barbara Eichhorstová.

Na MUDr. Moniku Motyčkovou mám několik otázek, které souvisí s její prací:

- 1) Který z vyšetřovaných 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? Myslíte si, že se některý z nich stane součástí panelu rutinně používaných prognostických znaků?
- 2) Nekorelují hladiny sledovaných markerů jen s masou tumoru a nejsou tedy pouhým zástupným markerem vypovídajícím pouze o mase maligních buněk v těle pacienta?

- 3) Je možné koreloval Vámi sledované markery s histologickým obrazem CLL v kostní dřeni nebo periferních uzlinách? Jsou k dispozici nějaké práce, které histologicky popsaly angiogenezi u CLL a její vztah k prognóze nemoci?
- 4) Mohla byste navrhnout schéma ukazující, jak jsou Vámi analyzované faktory zapojeny do patogeneze CLL?
- 5) Plánujete v tomto projektu pokračovat? Pokud ano, v jakém směru?

Na základě předložené práce MUDr. Moniky Motyčkové a její publikační aktivity (první autorka českých prací, spoluautorka zahraničních) **doporučuji** její práci k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). MUDr. Monika Motyčková prokázala, že má o problematice prognostických faktorů chronické lymfocytární leukemie solidní přehled, že má tvůrčí schopnosti a že je schopna naplánovat, provést a vyhodnotit náročný klinický experiment.

V Brně dne 25. 5. 2013

prof. MUDr. Michael Doubek, PhD.