

POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

K oponentuře byla zaslána dizertační práce MUDr. Jany Volejníkové s názvem "Prognóza akutní lymfoblastické leukémie u dětí v závislosti na nových klinicko -biologických faktorech". Součástí dodaných materiálů byla kromě vázané dizertační práce též brožura autoreferátu. Vlastní dizertační práce se skládá z 58 normostran textu včetně 6 obrázků, na které navazuje seznam zkratk, seznam použité literatury a přílohy, sestávající z kopií odborných rukopisů, na nichž se aspirantka Ph.D. titulu podílela a které buď byly publikovány (1, 2, 3, 5) nebo byli zaslány k recenznímu řízení (4). Jedná se o následující publikace/rukopisy: 1. "Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with superior prognosis" autorů Volejnikova et al (Haematologica 2011; 96(12):1815 -21), 2. "Stanovení mimodřeňové leukemické infiltrace u dětské akutní lymfoblastické leukémie a jeho klinické využití" autorů Volejníková et al. (Transfuzie a hematologie dnes 2012; 3(18):125 -129), 3. "Prognosis of children with mixed phenotype acute leukemia treated on the basis of consistent immunophenotypic criteria " autorů Mejstrikova et al. (Haematologica 2010; 95(6):928-35), 4. "Subset of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia with an early switch to monocytic lineage" autorů Mejstrikova et al (rukopis v přípravě), 5. "Ikaros (IKZF1) alterations and minimal residual disease at day 15 assessed by flow cytometry predict prognosis of childhood BCR/ABL-negative acute lymphoblastic leukemia" autorů Volejnikova et al. (Pediatric Blood & Cancer 2012; Sep 19). Dizertaci zakončuje seznam publikací, abstrakt a přednášek.

Všechny uvedené publikace, resp. rukopis, jsou na vysoké odborné úrovni a přinášejí klinicky relevantní poznatky o prognostických faktorech využitelných v diagnostice, stratifikaci a sledování pacientů s ALL. Obzvláště oceňuji skutečnost, že vysoce kvalitní publikace vznikly z převážné části na půdě jejího domovského pracoviště. Metodicky jsou všechny publikace na světové úrovni, o čemž ostatně nejlépe svědčí úroveň odborných periodik, ve kterých byly rukopisy publikovány, resp. kam byly zaslány. Osobně jsem plně přesvědčen, že i rukopis zasláný k recenznímu řízení bude bez větších požadavků na dodatečné úpravy akceptován k publikaci.

Vlastní dizertační práce je členěna do třech oddílů: I. Minimální reziduální nemoc v periferní krvi a její vliv na prognózu dětské akutní lymfoblastické leukémie, II. Akutní hybridní leukémie v dětském věku, a III. Transkripční faktor IKAROS (IKZF1) a jeho alterace.

V první části dizertace se autorka zabývá významem sledování minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni a periferní krvi dětí v průběhu léčby ALL.

Otázky:

1. Čím lze vysvětlit absenci korelace mezi vyšetřením MRN v kostní dřeni a periferní krvi u BCP -ALL ve srovnání s T-ALL?
2. Jak lze charakterizovat MRN -pozitivní pacienty, kteří nezrelabují?
3. Existují pacienti s detekovatelnou MRN, kteří nikdy klinicky nezrelabují?
4. Jakou morfologii měl pacient (1/35) s MRN PK -low, který dle autorky neměl M1 morfologii? (strana 32, 6.řádek od shora).

5. Máte nějakou hypotézu, proč vyšetření MRN právě v den 15 (na rozdíl ode dne 8 a 33) je spojeno s nejlepší predikcí PFS?

Druhá část dizertace je věnována vlastnostem, prognóze a léčbě leukémie se smíšeným fenotypem (MPAL, mixed phenotype acute leukemia) včetně případů tzv. liniového přesmyku (lineage switch).

Otázky:

1. MPAL by měly být léčené a sledované jako ALL, nikoli jako AML - to platí univerzálně, nebo pouze pro některé subtypy MPAL?
2. Blíže vysvětlete fenomén lineage-switch- jedná se o přechodný jev? nebo je lineage-switch ukazatelem klonální expanze populace rezistentní na terapii?
3. Jaký je Váš názor na molekulární podstatu lineage-switch?

Ve třetí části dizertace se autorka zabývá prognostickým významem alterací genu IKZF1.

Otázky:

1. Je prognosticky významná pouze delece IKZF1, nebo i zvýšená exprese nefunkčních izoform?
2. Byl zkoumán prognostický vliv exprese IKZF1 u jiných onemocnění ? AML, zralé lymfoproliferace aj.?
3. Byly popsány chromozomální translokace zahrnující IKZF1?

Shrnutí:

Mgr. Volejníkové se dle mého názoru podařilo srozumitelným způsobem propojit zaměření jednotlivých publikací, resp. rukopisů, do tematicky jednotného, vysoce aktuálního odborného textu. Jazyk publikace je vědecky pregnantní, a zároveň didaktický s množstvím kvalitních obrázků a tabulek, s minimem překlepů či pravopisných chyb. Formální zpracování dizertace je na vysoké úrovni. Dizertační práce, kvalita publikovaných rukopisů, i četnost prezentací na zahraničních a domácích odborných konferencích jednoznačně prokazují předpoklady adeptky Ph.D. titulu k samostatné vědecké práci. Udělení titulu Ph.D. proto bezvýhradně doporučuji.

V Praze 19.12.2012

MUDr. Pavel Klener, Ph.D.