

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. Milana Košťála Rizikové faktory mozkových žilních trombóz a výskyt mutace JAK2

Vážený pane profesore,

dovoluji si Vám poslat posudek výše uvedené habilitační práce.

Posudek:

Předložená práce MUDr. Milana Košťála se věnuje mozkovým žilním trombám a jejich rizikovým faktorům, mezi nimi i mutacím kinázy JAK2, které jsou charakteristické zejména pro myeloproliferativní neoplázie. V nedávné době přibližně 15 let došlo na poli trombofilních stavů, myeloproliferací a jejich terapii k mnoha převratným objevům. Nicméně i přesto zůstává spousta otázek nevyřešena. Jednou z nich jsou trombotické komplikace v oblasti centrálního nervového systému (CNS). Disertační práce MUDr. Milana Košťála se tak věnuje velmi aktuálnímu tématu.

Předložená práce MUDr. Milana Košťála se koncentruje na analýzu následujících faktorů ve vztahu ke vzniku žilní trombózy v CNS: mutace JAK2 kinázy, typ postiženého sinu, počty leukocytů, rekanalizace sinu po trombóze, vstupní příznaky, čas od diagnózy, vrozené trombofilní stavy, klinický stav po trombóze a terapie trombózy.

Předkládaná práce nebyla publikována *in extenso*, ale data z této analýzy byly součástí většího souboru uveřejněného roku 2012 v časopise *Jornal of Thrombosis and Hemastasis*.

Z práce MUDr. Milana Košťála vyplývá: Mutace kinázy JAK2 byla zjištěna jen u nemocných s trombózou žil CNS, nikoliv u kontrolní skupiny (nicméně její výskyt u skupiny pacientů trombózou byl nízký - 5 nemocných z 64), nejčastějším rizikovým faktorem vzniku trombózy žil CNS bylo užívání hormonální antikoncepce. Autor práce potvrdil dobrou senzitivitu vyšetření D-dimerů pro diagnostiku žilní trombózy CNS.

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou, i když autor se nevyhnul drobným stylistickým chybám a chybám narušujícím logiku textu. Například na str. 26 odstavec začínající slovy „Metody, jimiž mutace JAK2 působí zvýšení rizika trombózy...“ nenavazuje na předešlé odstavce, kde se píše o tom, že asociace mutace kinázy JAK2 s vyšším výskytem trombóz není zdaleka tak jednoznačná.

Po stránce věcné mám výhrady ke kontrolnímu souboru a statistické analýze. Obě tyto výhrady jsem formuloval do otázek na konci posudku.

Předložená práce nicméně přináší hlubokými znalostmi podložený přehled problematiky trombofilních faktorů a trombotických komplikací v oblasti CNS a přináší i nové vědecké poznatky.

Po stránce publikační MUDr. Milan Košťál splňuje kritéria kladená na uchazeče o vědeckou hodnot Ph.D. (první autor 2 originálních prací v časopise s IF, spoluautor 2 prací v časopise s IF dle autoreferátu disertační práce)

Jak už jsem uvedl, mám na MUDr. Milana Košťála několik otázek týkajících se přímo jeho disertační práce, tak i širšího kontextu trombofilních stavů a mutace kinázy JAK2:

- 1) Kontrolní soubor byl vybrán z dárců krve přicházejících na transfúzní stanici. Věk kontrolní skupiny je významně vyšší než u souboru pacientů (medián věku 42 vs. 32 let). Vzhledem k tomu, že šlo o konsekutivně přicházející dárce, lze předpokládat, že navíc zastoupení mužů a žen neodpovídalo skupině pacientů, mezi nimiž bylo významně více žen. Navíc u lidí, kteří jsou dárce krve, lze předpokládat, že budou „zdravější“ ve srovnání s běžnou populací. Aby byly závěry autora daleko průkaznější, je třeba kontrolní skupinu doplnit po konzultaci se statistikem. Plánuje autor toto doplnění kontrolní skupiny? Jak by měl při výběru kontrolní skupiny postupovat?
- 2) Ve statistické analýze podle mne chybí provedení analýzy multivariační. Proč autor nedoplnil výsledky o tuto analýzu? Nebo má autor výsledky takovéto analýzy k dispozici?
- 3) Jak mi vyplynulo z textu práce, jeden z 5 pacientů s trombózou CNS a pozitivitou mutace kinázy JAK2 neměl žádné známky myeloproliferace. Autor se o tomto nemocném více nezmiňuje. O jakého šlo pacienta? Byla u něj mutace JAK2 detekována opakovaně? Autor uvádí, že takovéto případy jsou známy i z literatury. Je známo, ve kterých krevních buňkách je mutace detekována (které linie, buňky CD34+...)? Jak se klon buněk s mutací chová v průběhu času? Může vymizet?
- 4) Z práce vyplývá, že trombózy žil CNS postihují především mladší ženy užívající hormonální antikoncepci. Jaká by měla být prevence této komplikace u těchto žen? Je vůbec možné toto riziko nějak kvantifikovat?
- 5) Autor analyzuje přítomnost myeloproliferací (na základě mutace JAK2) u nemocných s trombózou žil CNS. Jaká je naopak incidence trombóz CNS u nemocných s myeloproliferacemi? A je zde nějaký rozdíl mezi JAK2 pozitivními a JAK2 negativními pacienty s myeloproliferacemi?

Na základě předložené práce MUDr. Milana Košťála a jeho publikační aktivity doporučuji jeho práci k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). Na ní by měl vyjasnit výše uvedené otázky. I tak ale MUDr. Milan Košťál prokázal, že má o problematice trombofilních stavů výborný přehled, že má tvůrčí schopnosti a že je schopen naplánovat, provést a vyhodnotit náročný klinický experiment.

V Brně dne 20. 1. 2013

prof. MUDr. Michael Doubek, PhD.