

## Posudek oponenta disertační práce

**Univerzita Karlova**

**Fakulta**

**Obor**

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Vnitřní lékařství

**Uchazeč**

**Pracoviště**

MUDr. Petra Bělohávková

IV. Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**Školitel**

doc. MUDr. Pavel Žák. Ph.D.

**Disertační práce**

Možnosti optimalizace léčby pacientů s chronickou myeloidní leukémií

**Oponent**

**Pracoviště**

Prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

### Text posudku

Disertační práce je řešena jako soubor dosud nepublikovaných původních výsledků práce doktorandky, které získala během postgraduálního studia na téma optimalizace léčby nemocných s chronickou myeloidní leukémií, kterým je podávána terapie tyrozinkinázovými inhibitory.

Práce je velmi přehledně členěna do jednotlivých kapitol, včetně přiloženého seznamu zkratk, použité literatury. Celá disertační práce zaujímá 101 stránek.

V úvodní (poněkud obsáhlé – 35 stran) kapitole podává doktorandka velmi detailní teoretický úvod týkající se chronické myeloidní leukémií (CML), léčby CML, hodnocení léčebných odpovědí u nemocných s CML, tyrozinkinázových inhibitorů a mechanismů selhání léčby při aplikaci této cílené léčby. Některé úseky, které uvádějí všeobecně známé informace, by mohly být poněkud kratší a naopak by bylo velmi výhodné osvětlit detailněji problematiku jednotlivých enzym/transportérů, respektive polymorfismů v jejich genech. A to včetně nomenklatury genů/ polymorfismů, což by významně pomohlo v orientaci v části výsledky a diskuse.

Vlastní cíle disertační práce jsou pak prezentovány v kapitole 2. Cílem práce je posoudit roli některých parametrů, které ovlivňují farmakokinetiku imatinibu, na možnou efektivitu tohoto tyrozinkinázového inhibitoru při léčbě nemocných s CML. Konkrétně se práce zabývá vztahem přítomnosti polymorfismů enzymů, které se uplatňují v metabolismu a v buněčném transportu imatinibu, k léčebné odpovědi na něj a dále vztahem dosažených „through“ plasmatických koncentrací imatinibu vzhledem k dlouhodobě efektivitě tohoto přípravku.

Téma detekce možných příčin suboptimální léčebné odpovědi respektive přímo rezistence na tyrozinkinázové inhibitory v léčbě CML je stále velmi aktuální. Zvláště v současné době, kdy budou na trh vstupovat generické přípravky imatinibu, bude velmi důležité co nejlépe identifikovat nemocné, kteří by z imatinibu a jeho cenově výhodných přípravků nemuseli benefitovat. Nicméně je již známo, že problém rezistence/suboptimální odpovědi na imatinib, který se týká přibližně 20% nemocných léčených tímto přípravkem v první linii, je způsoben celou řadou faktorů (které jsou v literatuře velmi bohatě a velmi detailně prostudovány) a farmakokinetika léku představuje jen jednu část a pravděpodobně menšího významu, než bylo původně očekáváno.

Metodologicky práce využívá standardní/rutinní metody (izolace DNA, RT-PCR, HPLC). Výběr nemocných na obou pracovištích, kde byla analýza prováděna, byl retrospektivní, z čehož plyne i jistá heterogenita souboru – určitá malá část nemocných byla bohužel předléčena interferonem a 18% nemocných mělo jinou, než standardní dávku imatinibu. Navíc byli do souboru zařazeni pouze pacienti léčení minimálně 18 měsíců imatinibem a tedy zcela logicky chybí nejzajímavější skupina nemocných, u kterých léčba selhala v nejkritičtější období prvního 1,5 roku terapie. Tohoto hlavního metodologického limitu, retrospektivnosti, si je však doktorandka vědoma a upozorňuje na něj v diskusi své práce.

Výsledky prezentované v kapitole 4.1 (% dosažených léčebné odpovědi) a 4.2 (vztah plazmatické koncentrace imatinibu k BMI a renálním funkcím) jsou očekávané a v literatuře popsané.

Výsledky v kapitole 4.3 podporují dosud publikované výsledky té části vědecké komunity, která neprokázala vliv náhodně („random“) odebrané plazmatické koncentrace imatinibu a dosažené léčebné odpovědi během prvních 18 měsíců léčby. Zajímavý je izolovaný výsledek významnosti vztahu mezi dosažením CCR v šestém měsíci léčby a „random“ plazmatické koncentrace imatinibu, který doktorandka popisuje. Tento nálezný může být dán malou velikostí souboru a zasloužil by si hlubší vysvětlení v diskusi. Pro hlubší diskusi a analýzu je pak také nutno doplnit informaci s mediánem (min-max) kolika měsíců od startu terapie byla odebrána plazmatická koncentrace imatinibu, která byla použita pro hodnocení léčebné odpovědi v prvních 18ti měsících.

Hlavní výsledky práce jsou představeny v kapitole 4.4. Pouze polymorfismus v genu CYP3A5\*3 (a to non-CC, neboli non-GG varianta) je spojen s nižší léčebnou odpovědí na imatinib, což je v souladu s dosud publikovanými pracemi. Nicméně z výsledků vyplývá několik dalších bodů k diskusi. Zejména vysvětlení pro důvod tohoto typu vztahu polymorfismu k léčebné odpovědi vzhledem k tomu, že chybí vztah non-CC varianty k dosažené plazmatické koncentraci (teoreticky by měly být nižší = zvýšená metabolizace léku = nižší efektivita). Může jít o vliv malého počtu pacientů s non-CC variantou, neb CC varianta je v evropské populaci (a také v souboru nemocných v předložené práci) jednoznačně dominující. Bylo by vhodné také vysvětlit, proč chybí tento vztah na úrovni molekulární odpovědi. V celé této kapitole a podobně pak také v diskusi by autorka měla dodržovat stejnou nomenklaturu (vlákno DNA), v některých případech je uváděno u rs 776746 T-T (výsledky), jinde A-A (diskuze). Také na stránce 69 odstavec 2, řádek 3 a odstavec 3 řádek 6 je chybně uváděno rs 1045642 místo rs 776746.

**Práce doktorandky se zcela jednoznačně zabývá velmi aktuálním tématem, cíle práce byly splněny a zcela konkrétní výsledky mají přínos pro obor hematologie a onkologie, přestože reálný dopad pro klinickou praxi na základě výsledků, není velký.**

**Dotazy oponenta k práci jsou uvedeny výše v textu posudku.**

### **Závěr**

**Disertační práci MUDr. Petry Bělohlávkové doporučuji oborové radě studijního programu Vnitřní lékařství LF UK v Hradci králové k obhajobě.**

Brno, 17/10/2016

Prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

.....