



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci

V Olomouci, dne 2. 6. 2016

Spectabilis

**prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.**

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v DSP Lékařská biologie

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Šimkova 870, poštovní příhrádka 38

500 38

Hradec Králové 1

<b>Věc:</b>	<b>Oponentský posudek dizertační práce Mgr. Filipa Vrbackého</b>
<b>Název práce:</b>	Studium nových prognostických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií
<b>Pracoviště:</b>	Disertační práce byla zpracována v rámci IV. interní hematologické kliniky, Fakultní nemocnice Hradec Králové
<b>Školitel:</b>	prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.
<b>Školitel konzultant:</b>	doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Vlastní text disertační práce má 108 stran, 390 literárních odkazů. Přílohu tvoří autoreferát dizertační práce s přehledem publikační činnosti autora. Z původních publikací týkajících se bezprostředně tématu dizertační práce jsou celkem čtyři publikovány v recenzovaných časopisech s impact factorem, u dvou u z nich je Mgr. Filip Vrbacký uveden jako 1. autor. Struktura dizertační práce zahrnuje podrobný teoretický úvod, cíle práce, popis souboru a použitou metodiku, popis dosažených výsledků, diskusi a závěry. Práce je na vysoké jazykové úrovni a formální úprava textu je kvalitní. Publikace je bohatě obrazově dokumentována a hypotézy i dosažené závěry jsou podpořeny značným množstvím odkazů na odbornou literaturu.



### Cíle práce:

Autor si vytyčil za cíl (1) výběr kandidátních genů s možným prognostickým potenciálem u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Za tímto účelem vypracovat metodiku separace maligních lymfocytů z periferní krve (2), následně izolace RNA (3) a stanovit míru exprese genů (4). Klinickou aplikací práce je zhodnocení vztahu míry exprese genů s aktuálně používanými prediktory u CLL (5) a zhodnotit jejich vztah k období do progresu CLL a k celkovému přežití nemocných (6).

### Posudek práce:

1. **Téma** hledání prognostických faktorů u dosud neléčených nemocných s CLL je aktuální. Autor se zaměřil na méně publikované kandidátní geny, které reflektují vztah buněk nádorového klonu s mikroprostředím. V éře nových cílených léčiv, které ovlivňují interakci buněk CLL s niché lymfoidních orgánů, může toto studium představovat velmi zajímavý a pro pacienty potenciálně užitečný koncept nových prediktorů výsledků terapie.
2. **Metody.** Použité metody jsou standardní, autor s výhodou využívá separaci CD19+ buněk, což zajišťuje vyšší přesnost analýz. Během studie byla upravena metoda extrakce RNA s cílem zvýšení výtěžnosti a kvality vzorků.
3. **Výsledky** práce přinášejí nadějná a v některých aspektech unikátní pozorování (gen pro endoglin). Korelace s expresí studovaných genů s časem do zahájení terapie napovídá o jejich významu pro biologii onemocnění. Nabízí se jejich verifikace prognostického významu těchto genů na větších souborech nemocných a to včetně dalších cílů (odpověď na léčbu, čas do progresu po terapii).
4. Práce **splnila** ve všech bodech vytyčené **cíle**.



### Dotazy na autora pro účely obhajoby:

1. Prosím o vyjasnění pojmů „čas do progresu“ a „čas do zahájení léčby“, které se vyskytují v práci *promiskue*. Byl endpoint analýz vždy stejný? Tj. čas do podání první linie terapie (Time-to-treatment start)?
2. Prováděli jste i multivariační analýzu (Coxovu regresi) prognostických faktorů?
3. Kaplan-Meierovy křivky přežití u času do progresu onemocnění jsou chybně graficky zpracovány – během obhajoby by měly být prezentovány v upravené podobě.
4. Pokud byl cílem analýz i celkové přežití (OS), bylo by užitečné znát i podanou terapii, která může OS významně modifikovat a prediktivní potenciál studovaných genů případně smazat. Bylo by užitečné znát dobu sledování (follow-up) žijících nemocných.
5. Jaká je praktická aplikace získaných poznatků – existují preklinické studie nebo studie fáze I/II, které by korelovaly podání inhibitorů angiogeneze a výsledky terapie?

**Závěr posudku:** práce formálně i věcně zcela odpovídá požadavkům na vypracování dizertační práce a proto ji **doporučuji k obhajobě**.

**doc. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.**

oponent dizertační práce

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc