

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Identifikační údaje

MUDr. Tomáš Soukup, PhD

Pracoviště: II. interní gastroenterologická klinika, LF UK Hradec Králové

Habilitační práce: Farmakogenetika methotrexátu v léčbě revmatoidní artritidy se zaměřením na jednonukleotidové polymorfismy genu pro metylenetetrahydrofolát reduktázu

Předložená habilitační práce je vyjádřena na 114 stranách včetně 48 tabulek, 11 obrázků a seznamu použité literatury. Habilitační práce je členěna na literární přehled současné problematiky, po kterém následují cíle práce, soubor a metodiky, výsledky, diskuze, odpovědi na hlavní cíl a dílčí cíle práce, závěry pro praxi a východiska pro další výzkum, souhrn a rozsáhlá literatura čítající 213 publikací. Uveden je také seznam sedmi autorových publikací se vztahem k habilitační práci, které jsou přílohou in extenso.

Obecně lze konstatovat, že předložená práce má dobrou jazykovou úroveň. Drobnou výtka může být několik málo překlepů a skutečnost, že v samotné práci je velký počet tabulek, které v jedné části práce dosahují téměř 20 stran následujících za sebou. Uvedené výtka ale kvalitu formálního zpracování habilitační práce nikterak nesnižují.

Předmětem habilitační práce je studium jednonukleotidových polymorfismů (SNP) genů, které ovlivňují farmakodynamiku a farmakokinetiku methotrexátu (MTX). Hlavním cílem bylo zhodnocení vlivů těchto polymorfismů na účinnost MTX. Mezi další cíle patřilo zhodnocení distribuce jednotlivých polymorfismů mezi pacienty s revmatoidní artritidou (RA) a kontrolní skupinou dárců krve. Studován byl vliv kombinace různých polymorfismů na predikci léčebné odpovědi, na výskyt vedlejších nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčby MTX, a na výskyt revmatické nodulózy.

Pracovní hypotéza není individuálně rozvedena, nicméně vychází z předpokladu, že léčba MTX je nedostatečná u poměrně velké skupiny pacientů - vyskytuje se primární a sekundární selhání účinnosti, objevují se nežádoucí účinky, včetně paradoxní reakce na MTX s akcentací nebo novotvorbou revmatických uzlů. Dosud neexistují spolehlivé ukazatele léčebné odpovědi nebo prediktory rozvoje nežádoucích účinků, které se doktor Soukup snažil v této práci objasnit. Téma předložené habilitační práce je vysoce aktuální a vědecky zajímavé.

Celkově se jedná o studii z jednoho centra, z větší části retrospektivní, do které bylo zařazeno 120, resp. 185 pacientů s RA, kteří měli dostupná data. Genotypizace byla provedena pomocí kvantitativní PCR u 186 pacientů. Aktivita onemocnění byla měřena pomocí běžně používaných kompozitních indexů (DAS28), léčebná odpověď byla hodnocena pomocí EULAR kritérií vycházející ze změny DAS28. Vyhodnoceny byly nežádoucí účinky a tvorba nodulózy. Metodické zpracování předložené práce je založeno na sofistikovaných a kvalitně provedených statistických analýzách.

Tematicky je habilitační práce orientována na hodnocení účinnosti a rozvoj nežádoucích účinků na podkladě polymorfismů genů, které ovlivňují farmakodynamiku a farmakokinetiku MTX. Mezi RA pacienty a kontrolní skupinou dárců krve nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v distribuci jednotlivých polymorfismů. Mezi jednotlivými polymorfismy nebyl shledán efekt na léčebnou odpověď, nicméně některé kombinace, např. SNP pro adenosinový receptor a MTHFR, vykazovaly vztah k efektu léčby MTX. Některé genotypy měly vztah k vyšší frekvenci výskytu

autoprotilátek ve vybrané subpopulaci RA pacientů. Některé kombinace genotypů byly navíc spojeny s horší léčebnou odpovědí, což platilo pouze ve skupině RA pacientů na monoterapii MTX. Genotyp ITPACC představoval významně vyšší riziko vysazení MTX pro rozvoj dyspeptických obtíží a některé SNP a jejich kombinace vykazovaly asociaci s novým výskytem nodulózy během léčby MTX. Doktor Soukup v této práci jednoznačně potvrdil schopnost orientace v problematice klinického a bazálního výzkumu.

Posuzovaná habilitační práce přináší některé nové vědecké poznatky, jejichž výsledky byly publikovány v sedmi časopisech. Dr. Soukup je navíc spoluautorem několika dalších publikací, které nemají přímý vztah k předložené habilitační práci, a to v recenzovaných domácích i zahraničních časopisech, včetně několika kapitol v učebnicích a monografiích.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji po úspěšném obhájení udělit panu MUDr. Tomáši Soukupovi, Ph.D. titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V diskusní části by mě zajímal názor na několik otázek:

1. Do jaké míry se může promítat negativní vliv kofeinu na protizánětlivý účinek MTX při léčbě RA? Existuje tedy v běžné klinické praxi „nebezpečná“ dávka kofeinu s ohledem na účinnost MTX? Je třeba nabádat pacienty léčené MTX k umírněné konzumaci kávy?
2. Přestože v současnosti nelze plošné testování polymorfismů genů pro metabolismus MTX před zahájením léčby doporučit, lze předpokládat, že tomu tak může být v budoucnosti? Např. za využití kombinace více genotypů nebo kombinace s jinými laboratorními či klinickými biomarkery?
3. MTX indukovaná nodulóza se může objevit kdykoliv v průběhu léčby, obvykle se vyskytuje u inaktivního onemocnění, a její rozvoj je oproti revmatické nodulóze mnohem rychlejší a histologický obraz je dosti podobný. Je možné kromě autorem popsaného genotypu vyzorovat jiné rizikové faktory vzniku MTX nodulózy? Jaké jsou nejvhodnější léčebné postupy v závislosti na závažnosti nodulózy?

V Praze, 30.8. 2017

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK
Na Slupi 4
128 50 Praha 2