



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

V Olomouci, dne 25. 8. 2019

Spectabilis

prof. MUDr. Jiří Mand'ák, Ph.D.

děkan

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Šimkova 870

500 03

Hrade Králové

Věc: Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Utkarsh Painuly

Název práce: Unfavorable Biological Prognostic Factors in Multiple Myeloma

Studijní program: Vnitřní lékařství

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

Vlastní text disertační práce má 162 stran, 386 literárních odkazů. Přílohu tvoří autoreferát dizertační práce s přehledem publikační činnosti autora. Z původních publikací týkajících se bezprostředně tématu dizertační práce je celkem sedm publikováno v recenzovaných časopisech s impakt faktorem (IF), u jedné z nich je **MUDr. Utkarsh Painuly** jako 1. autor, navíc je doktorand 1. autorem přehledové práce s IF na příbuzné téma.

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) identifikaci molekulárního cíle Aurora kináz A a B u nemocných s mnohočetným myelomem s translokací (4;14)

(2) studium delece chromosomu 17p u nemocných s mnohočetným myelomem, a to jak de novo, tak jako získané změny v průběhu nemoci

Posudek práce:

1. **Téma** práce je aktuální. První část práce tvoří základní výzkum inhibice významných patogenních drah u buněčných linií pomocí molekuly A1014907 u vysoce rizikového MM. Tyto poznatky mohou být důležité ve dalším preklinickém vývoji nových malých molekul. Druhá část práce se zabývá důležitou oblastí výzkumu cytogenetických změn, konkrétně delece 17p, ve vztahu o statním klinickým a biologickým parametrům a fázi nemoci.
2. **Metody.** Použité metody jsou standardní, autor detailně popisuje laboratorní postup přípravy – krok za krokem, a to včetně druhu popsanych sond, přístrojového a softwarového vybavení.
3. **Výsledky** práce přinášejí nové poznatky v možnosti cílené inhibice pFGFR3 s inhibicí Aurora kináz se silným klinickým přesahem. Výsledky studia významu delece 17p přinesly poměrně zajímavé korelace s klinickými i laboratorními prognostickými faktory, zejména pak srovnání s jinými rizikovými genetickými změnami.
4. Práce **splnila** ve všech bodech vytyčené **cíle**.



Dotazy na autora pro účely obhajoby:

1. Okomentujte prosím rozdílnou citlivost jednotlivých t(11;14) pozitivních buněčných linií ve smyslu IC 50. Konkrétně buněčné linie OPM2, která při koncentracích 500 nM dosahuje velmi podobného procenta viability jako čtyři kontrolní t(11;14) negativní linie (MM1S, MM1R, ANBL6, ALMC1)? Čím je OPM2 odlišná od ostatních t(11;14) pozitivních MM linií?
2. Můžete, prosím, blíže okomentovat cut off pro použité FISH sondy pro detekci del17p? Jak byl materiál zpracován – byla použita sortovaná populace plasmocytů?
3. Můžete okomentovat kohortu nemocných se získanou del17p? Jednalo se o nemocné v 1. relapsu nebo v jakémkoli dalším relapsu? Jaký vliv měla předchozí léčba na selekci 17p deficientního klonu?
4. Jaký byl váš podíl na praktické části práce? Jaké laboratorní postupy a technologie jste si osvojil?

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