



Doc. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.
Ústav imunologie, UK 2.LF
V Uvalu 84
150 06, Praha 5
☎ : 00 42 02 24 43 59 63
☎ : 00 42 02 24 43 59 62
✉ : radek.spisek@lfmotol.cuni.cz

Posudek dizertační práce:

MUDr. Zuzana Jiráková Trnková:

“Molekulární diagnostika a prognóza u akutní myeloidní leukémie”

Předkládaná dizertační práce je členěna na obecný úvod, metody, výsledky a stručnou diskuzi. Výsledky předkládané práce jsou doloženy 4 publikacemi, ve třech případech jde v podstatě o popis kazuistiky pacientů, u kterých byl nalezen některý z detekovaných fúzních genů. Poslední práce shrnuje výsledky získané stanovováním exprese MDR1 genu u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Autorka je prvním autorem 2 prací s impakt faktory 1,47 a 1,21. Splňuje tedy kritéria stanovená oborovou radou imunologie pro udělení titulu Ph.D.

V úvodu práce je podán teoretický přehled řešené problematiky. Hlavní důraz je kladen na popis problematiky chromozomálních aberací, jejichž stanovování se autorka věnovala, tj. AML1/ETO, CBFbeta/MYH11 a PML/RARalpha. Dle mého názoru by této části prospěla větší vyváženost. Zatímco obecnému popisu AML a významu stanovení a kontinuálnímu monitorování přítomnosti fúzních genů pro léčbu onemocnění je věnováno poměrně málo prostoru, problematika transkripčních faktorů a dalších proteinů přítomných ve fúzních genech je popisována do přílišných a těžko srozumitelných detailů. V částech o významu fúzních proteinů pro patogenezi AML chybí jakékoli ilustrace, bez nichž jsou tyto části pro čtenáře jen obtížně pochopitelné. V úvodu postrádám kapitolu o významu stanovení fúzních genů pro monitorování minimální reziduální nemoci a event. shrnutí postavení tohoto vyšetření v managementu AML. Autorka v přehledu diskutuje stav studované problematiky cca do roku 2004-2005, čemuž odpovídá i skladba referencí (nejnovější reference z roku 2005).

V experimentální části práce autorka popisuje výsledky tří jasně definovaných oblastí tohoto projektu:

1. Zavést rutinní molekulárně gentickou diagnostiku přítomnosti fúzních genů AML1/ETO, CBFbeta/MYH11 a PLM/RARalpha do klinické praxe a managementu pacientů s AML.
2. Zavést molekulárně genetické stanovení MDR1 genu.
3. Vyhodnotit prognostický význam těchto vyšetření u pacientů s AML.

Výsledky a diskuze prezentované v dizertační práci jsou založeny na publikovaných pracích. Zavedení těchto vyšetření do klinické praxe představuje největší význam této práce a je předpokladem pro moderní přístup k pacientům s AML. Autorka prezentuje klinická data (dosažení kompletní remise, celkové přežívání) vyšetřovaného souboru pacientů v závislosti na přítomnosti vyšetřovaných fúzních genů a expresi MDR1. Jak autorka sama zmiňuje v diskuzi výsledky uvedené v této práci je třeba považovat za předběžné vzhledem k malému počtu pacientů s prokázaným fúzním genem. Skupina pacientů s prognosticky příznivými fúzními geny je navíc z velké části tvořena pacienty s APL s translokací PLM/RARalfa (51/67 pacientů), což znesnadňuje statistickou analýzu této skupiny. Vhodnější je samostatná analýza prognostického významu jednotlivých fúzních genů.

Srozumitelnost výsledkové části ovlivňuje nevhodná grafická prezentace řady výsledků. Obrázky 19, 21, 23 a 26, u kterých je na ose y uveden počet pacientů, jsou velmi nepřehledné, protože hlavní informací těchto obrázků má být procento dosažené kompletní remise.

Ve výsledcích i v autoreferátu je také několikrát odkaz na neexistující, či chybný obrázek. Například v autoreferátu je čtenář odkazován na tabulku 14, která v něm vůbec není uvedena.

Závěr: I přes uvedené výhrady ke zpracování dizertační práce je zřejmé, že autorka splnila kritéria stanovená oborovou radou imunologie a doporučuji tedy udělení titulu Ph.D. Zavedení detekce přítomnosti fúzních genů do rutinní klinické praxe je velkým přínosem pro management pacientů s AML.

Otázky:

1. Sama uvádíte, že limitem práce je malé množství zachycených pacientů s vyšetřovanými fúzními geny, což limituje statistickou analýzu. V práci jsou popisovány výsledky od pacientů z let 1991-2000 a práce byla provedena v letech 1998-2001. Můžete přiblížit, proč je práce obhajována až 8 let po skončení experimentální části, zda jsou vámi zavedená vyšetření stále používána a zda existují aktualizovaná data, ve kterých by byli zahrnuti pacienti z dalších období?

2. Jaký vidíte v kontextu současných znalostí význam detekce fúzních genů pro sledování minimální reziduální nemoci u pacientů s AML?
3. Je u AML na základě hladin minimální reziduální nemoci rozhodováno o typu použitého léčebného protokolu?
4. Jaké jsou vhodné cíle pro sledování minimální reziduální nemoci u AML?

V Praze 15.9.2009

Doc. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.

Doc. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.
UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. lékařská fakulta
Ústav imunologie
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208