

Lékařská fakulta v Plzni
Ing. Daniela Vyzrálová, Oddělení vědy a výzkumu
Husova 3, Plzeň 301 00

Věc: Posudek disertační práce MUDr. Michala Karase: „Prognostický význam molekulárních markerů akutní leukémie na výsledek alogenní transplantace krvetvorných buněk.“

Předložená práce MUDr. Michala Karase byla vypracována na Hematoonkologickém oddělení FN Plzeň pod vedením školitele doc. MUDr. Luboše Holubce, Ph.D. Práce je předkládána jako přehledná práce s uvedenými výsledky.

Cíl je stanoven jasně. Dizertační práce se věnuje významu minimální reziduální nemoci (MRN) na celkové přežití/relaps před alogenní transplantací krvetvorných buněk. Jedná se o úzce specifikovaný soubor pacientů s AML a normálním karyotypem, u kterých leukemické buňky měly v úvodu mutaci v genu NPM1.

Metodická část: NPM1 je vhodný gen ke sledování aktivity AML a MRN. Vyjádření kvantity, včetně prováděných korelací vůči ABL genu, je metodicky správné a dává reprodukovatelné výsledky. Soubor pacientů je relativně malý (54 případů), rozložení souboru je dosti nehomogenní především z těchto důvodů: provedené transplantace v první či druhé kompletní remisi, výrazně odlišný je i počet příbuzných a nepříbuzných dárců a jsou odlišnosti v intenzitě přípravného režimu. Autor si je tohoto vlivu vědom, což je zřetelné z jeho závěrů.

Výsledky a závěry: Byla prokázána korelace mezi přítomností MRN (exprese NPM1) před alogenní transplantací na celkové výsledky transplantace. Současně je významná i exprese mutovaného NPM1 genu, která dovoluje soubor rozdělit na dvě prognosticky odlišné skupiny. Zajímavé bylo zjištění, že přítomnost mutovaného genu FLT3ITD (prognosticky nepříznivý) a intenzita transplantační přípravy nemá statisticky signifikantní vliv na výsledky alo-transplantace. Autor logicky zvažuje, jakým způsobem ovlivnit méně příznivé výsledky alo-transplantační terapie i u pacientů s přetrvávající MRN před podáním přípravného režimu. Přiklání se k názoru, že zvyšování intenzity přípravného režimu není vhodným přístupem a možnou cestu hledá v podpoře reakce štěpu proti hostiteli (GVL efektu) preemptivních

podáním infuzí dárcovských lymfocytů, dále aplikací cílených léků na bázi protilátek, tyrozinkinázových inhibitorů nebo demethylačních látek.

Zpracování práce:

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou. Práce má standardní formální členění, obsahuje úvod do problematiky, popis cílů a shrnutí výsledků práce. Rozsah práce 122 stran, vlastní práce 23 stran + literatura 29 stran. Autor své závěry formuluje obezřetně, vědom si velikosti a nenormálního rozložení souboru.

K tématu disertační práce MUDr. Karas publikoval originální sdělení:

- a) jako první autor v Anticancer research (IF) 1x a Onkologii (1x)
- b) jako spoluautor 7 sdělení (6x s IF)
- c) další řada prací s problematikou aloT a komplikací T

Na MUDr. Michala Karase mám v souvislosti s jeho disertační prací následující otázky:

1. Lze doplnit věkové rozložení souboru (uveden jen medián a rozmezí)?
2. Proč a jak byla stanovena hranice > 63 let pro skupinu nepříznivou? Jak by analýza dopadla pro skupinu > 60 let ?
3. Byla v souboru pacientů s redukováným přípravným režimem používána preemptivní léčba DLI ? Pokud ano je možné statisticky analyzovat tuto skupinu vůči skupině bez DLI ?

Na otázky rozhodující k posouzení disertační práce odpovídám:

1. Zvolené téma hodnotím jako aktuální.
2. Metody zpracování výsledků odpovídají cílům práce.
3. Výsledky práce byly publikovány v zahraničních časopisech s IF, což dokládá kvalitu získaných výsledků.

Závěr:

Práci **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). MUDr. Michal Karas předloženou prací i svojí dlouhodobou odbornou činností prokazuje, že má o problematice akutní myeloidní leukémie a alogenní transplantace krvetvorných buněk dobrý přehled, má tvůrčí schopnosti a že je schopen kvalitně naplánovat, provést a vyhodnotit laboratorně-klinické experimenty.

V Hradci Králové 6.2. 2017

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
Přednosta IV. Interní hematologické kliniky
LF v Hradci Králové, UK Praha

