



Ústav patologie
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Přednosta: Prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.



V Praze dne 22.12.2021

Posudek disertační práce

Název: Význam antiangiogenní terapie u lymfomu z plášťových buněk

Kandidát: MUDr. Petra Kovaříková

Školitel: prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Posudek:

Disertační práce je koncipována (po Teoretickém úvodu, Hypotézách a cílech studie a Metodice) ve Výsledkové části jako shrnutí výsledků 2 publikací, z nichž u jedné je kandidátka prvním autorem. V Přehledu publikační aktivity má navíc autorka další autorské/spoluautorské impaktované publikace věnující se převážně problematice B non Hodgkinských lymfomů (B NHL).

Teoretický úvod je rozsáhlý, přehledně napsaný, zabývající se jak lymfomem z plášťových buněk (MCL), tak angiogenezí a cílenou terapií. Úvod obsahuje přehledné obrázky angiogeneze včetně antiangiogenní terapie využívané v onkologii.

Hypotézy a Cíle studie jsou specifikovány ve třech okruzích. První část se zabývá neovaskularizací a mírou hypoxie, další hypotézy se zabývají významem exprese genů PECAM-1 a VEGFA. Cíle byly splněny a data věnující se molekule PECAM-1/CD31 a hypoxii a vaskularizaci byla publikována v impaktovaných časopisech. Malá připomínka/dotaz k hypotéze č.2, používá se u hematologických malignit pojem metastazování onemocnění?

Materiál a metodika jsou napsány velmi podrobně a přehledně s udanými spolupracemi s dalšími pracovišti.

Formální a jazyková úroveň práce je výborná, obsahuje minimum překlepů. V textu jsem jen postrádala odlišení názvu genů od proteinů, stejně tak jako v Seznamu zkratk. U obrázku 16 předpokládám je prohozen popis osy x u obrázku A, kde by pacienti s E/E postižením měli nižší procento CD31 pozitivních buněk.

Výsledky jsou prezentovány jako souhrn 2 publikovaných prací, které jsou v plném znění vloženy do disertační práce. V Diskuzi kandidátka shrnuje výsledky studie a její význam v rámci rozvoje pochopení vaskularizace, agresivity a extranodálního šíření MCL nejen na zvířecích modelech.

Práci autorky lze rozdělit do několika základních okruhů, kdy využívá jak myší modely, tak přímo buňky pacientů s MCL. V předložené studii zavedli a standardizovali ultrasonografické a

fotoakustické hodnocení neovaskularizace a oxygenace in vivo a hodnotili význam exprese genu PECAM1 na přihojení, růst a šíření onemocnění. Z výsledků studie vyplývá, že by pacienti s refrakterním onemocněním MCL mohli profitovat z cílené terapie, ultrazvuková metoda je vhodným neinvazivním nástrojem hodnocení vaskularity, hladina VEGFA ovlivňuje biologické chování MCL buněk a u pacientů s MCL by mohla hladina exprese CD31 sloužit jako prediktor.

Kandidátka ve své práci citovala více než 150 referencí.


Mé otázky k dané práci:

- Ultrasonografické a fotoakustické hodnocení jste standardizovali na podkožních modelech MCL u myší, jaké vidíte využití např. pro hodnocení extranodálních postižení MCL v jiných oblastech, např. GIT?
- Dala by se daná metoda využít např. i u jiných podkožních tumorů, jsou dostupná data?
- Nalezli jste korelaci mezi mírou exprese genu PECAM1/CD31 a extranodálním postižením MCL. Nicméně exprese CD31 na povrchu MCL buněk je vysoce variabilní. Jak se díváte na případné využití např. antiCD31 terapie či antiangiogenní terapie u pacientů pod hladinou 48,1 % exprese CD31?
- Při imunohistochemickém i cytometrickém hodnocení jste hodnotili jako marker vaskularizace molekulu CD31. Přemýšlíte o rozšíření hodnocení/kombinaci s jinými molekulami např. CD34 nebo ERG?

Závěr:

Kandidátka je autorka a spoluautorka 2 impaktovaných prací vztahujících se k tématu disertační práce s impakt faktorem 3,3 resp. 3,0. Nicméně kandidátka je dále autorka/spoluautorka dalších 16 publikací věnujících se převážně B NHL. Toto již samo o sobě je indikátorem relevance a schopnosti kandidátky vést, případně se podílet, na výzkumné činnosti.

Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě a po úspěšném řízení udělit kandidátce akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.


Doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D.
Ústav patologie 3. LF UK Praha
CL- Centrální laboratoře
Vedoucí úseku Laboratoř genomické medicíny
Šrobárova 1150/50, Praha 10
Tel.: +420 267163141
marketa.kalinova@fnkv.cz

Doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph. D.
Ústav patologie 3. LF UK
CL-Centrální laboratoře FNKV
Vedoucí úseku Laboratoř genomické medicíny
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Tel.: + 420 267163141
email: marketa.kalinova@fnkv.cz