

Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Proděkan pro vědeckou činnost

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Věc: Posudek disertační práce Mgr. Simony Suché: „Mechanismy rezistence v terapii akutnej myeloidnej leukémie (Resistance mechanisms in therapy of acute myeloid leukemia).“

Předložená práce Mgr. Simony Suché byla vypracována na Katedře farmakologie a toxikologie FaF UK v Hradci Králové pod vedením školitelky Doc. PharmDr. Martiny Čechkové, Ph.D.. Zvolené téma zaměřené na detekci mechanismů rezistence považuji za aktuální a poznatky by mohly významně modifikovat kombinace a způsob léčby tak, aby tyto mechanismy rezistence byly eliminovány.

Autorka se u pacientů s AML zaměřila na:

- ABC transportéry a jejich epigenetickou regulaci přes miRNAs. Sleduje změny ABC transportního systému v blastických buňkách ve skupině pacientů s FLT3 mutací, kteří byli léčeni kombinací midostarurinu a antracyklinu.
- Dalším cílem jsou změny v cyklin dependentním kinázovém komplexu vybranými inhibitory v korelaci s vlivem na ABC transportní systém. Současně sleduje změny po terapii antracykliny.
- Třetím cílem výzkumu byla transkriptomová a proteomická analýza blastických buněčných linií, původně citlivých gilteritinibu a modifikovaných působením gilteritinibu do rezistentní linie.

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou. Práce je psána v anglickém jazyce, proto si netroufám hodnotit jazykovou úroveň. Práce má standardní formální členění, obsahuje úvod do problematiky, popis cílů a shrnutí výsledků. Vlastní soubor tvořilo 30 pacientů s AML. Použité statistické metody byly vybrány vhodně, grafy velmi dobře dokumentují pozorování. Byla prokázána zvýšená exprese ABCB1 genu u pacientů, kteří nereagovali na indukční chemoterapii – současně se jednalo o pacienty s nepříznivou cytogenetikou. Velmi významný byl průkaz možnosti zablokování ABCB1 transportéru všemi testovanými inhibitory. Jejich použití vedlo k zvýšené koncentraci antracyklinu intracelulárně.

Velmi zajímavým poznatkem jsou poznatky o vlivu gilteritinibu na blastické linie. Jednak nebyly u rezistentních buněk prokázány zásadní odlišnosti při transkripčové a proteomické analýze. U rezistentních kolonií byl prokázán narůstající počet lysozomů vlivem gilteritinibu, který se snížil po vysazení gilteritinibu.

K práci mám dvě drobné připomínky:

- a) Možná, že název práce by měl být více konkrétní nebo by mělo být uvedeno, že se jedná jen o vybrané mechanismy rezistence.
- b) V metodice chybí popis vyšetřených mutací a genů při diagnostice AML.

Dotazy:

A. Gilteritinib je podáván nepřerušovaně do relapsu AML.

1. Mělo by smysl přerušovat léčbu tak, aby nedošlo k navození rezistence?
2. Při relapsu AML, kde byl gilteritinib primárně účinný, má smysl po určitém čase opakovat léčbu gilteritinibem?

B. Lze očekávat, že výsledky s abemaciclibem, palbociclibem a ribociclibem budou dále testovány v klinických studiích?

C. Které akutní myeloidní leukemie jsou CD34 negativní ?

Závěr:

Práci **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). Mgr. Simona Suchá předloženou práci i svojí odbornou činností prokazuje, že má o problematice mechanismů rezistence dobrý přehled, má tvůrčí schopnosti a že je schopna kvalitně naplánovat, provést a vyhodnotit laboratorně-klinické práce.

V Hradci Králové 01.03. 2023

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