

Děkanát 1. LF UK

Odd. pro vědeckou činnost

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA předseda OR

Mgr. Bc. Eva Charouzová

Kateřinská 32

121 08 Praha 2

Posudek disertační práce MUDr. Lubomíra Minaříka: „Role somatických mutací v patofyziologii myelodysplastického syndromu.“

Problematika myelodysplastického syndromu je dlouhodobým projektem, kterému je na pracovišti autora a školitele věnována mimořádná pozornost. Autoři si zvolili velmi aktuální téma a využili molekulárně genetické metody, které umožňují sledovat somatické mutace u pacientů s myelodysplastickým syndromem. Tyto změny jsou sledovány před zahájením léčby azacytidinem tak v průběhu a po skončení léčby. Autor si položil otázky týkající se nejen popisu zjištění frekvence somatických mutací, ale také stupeň exprese aberantních mutací, které aktivují specifické signální dráhy. Pro mne, jako klinického pracovníka, je zajímavý pohled na evoluci těchto změn u nejvíce rizikových skupin pacientů s myelodysplastickým syndromem.

Práce je napsána přehledně, čtivě, bez gramatických chyb. Zvolené téma práce je aktuální. Literární přehled problematiky je shrnut na 14 stranách, vlastní cíle a výsledky jsou napsány jako shrnutí výsledků 6 publikovaných originálních sdělení s diskusí a se závěry na 27 stranách. Do disertační práce jsou vloženy tyto práce „in extenzo“ a to od strany 65. Metody vyšetření a statistické zpracování je na velmi kvalitní úrovni a nelze mít zásadní připomínky. Za velmi cenný považuji vytvoření myšího modelu s transplantátem buněk s myelodysplastickou krvetvorbou (AZA-S a AZA-R), u kterých proběhla léčba azacytidinem, která vedla k prodloužení přežití AZA-S. Další významný poznatek vychází z celoexomového sekvenování s identifikací patogenních variant, které jsou přítomny v buňkách rezistentních k azacytidinu. Autor se domnívá, že jednou z významných mutací je mutace AKT1 a vysvětluje změnu funkce po mutaci. Sledování dynamiky VAF u vybraných patogenních

mutací je v souladu s obecně přijímaným pohledem odpovědi na léčbu a rozvoje (evoluce) klonů, které již mohou být a nebo jsou rezistentní ke stávající nebo proběhlé léčbě. Významná je i podpora názoru, že podání G-CSF nevede k transformaci do akutní leukémie.

Rád bych položil tyto otázky:

1. Které ze signálních drah by mohly být v brzké budoucnosti cílem pro léčebnou intervenci?
2. Které se somatických mutací mají stabilnější charakter a bylo by je možné využít ke sledování odpovědi na léčbu nebo při akceleraci choroby? Jak těchto zkušeností využíváte na pracovišti I. interní kliniky VFN při léčbě pacientů s MDS?

Závěr:

Práci **doporučuji** k obhajobě (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). MUDr. Lubomír Minařík předloženou prací a především výsledky prokazuje, že má o problematice somatických mutací v patofyziologii myelodysplastického syndromu vynikající přehled, má tvůrčí schopnosti a že je schopen kvalitně naplánovat, provést a interpretovat dosažené výsledky.

V Hradci Králové 10. 1. 2024

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

MUDr. Pavel Žák
