



Ústav patologické fyziologie

1. lékařská fakulta

Univerzita Karlova

U Nemocnice 5, 12853 Praha 2

Přednosta: prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Moniky Krutské

Hledání polymorfismů v promotorech genů superrodin ABC a SLC transportérů a jejich souvislosti s odpovědí na léčbu imatinibem u pacientů s chronickou myeloidní leukémií

MUDr. Monika Krutská se ve své dizertační práci zabývá vztahem mezi přítomností polymorfismů v promotorech genů kódujících vybrané ABC a SLC transportéry a odpovědí na terapii imatinibem u pacientů s chronickou myeloidní leukémií. Dizertační práce začíná velmi přehledně zpracovaným úvodem o chronické myeloidní leukémii, její patogenezi, diagnostice a léčbě. Velmi podrobně je rozvedena část zabývající se dosavadními poznatky významu ABC a SLC transportérů pro farmakokinetiku a efektivitu léčby imatinibem u chronické myeloidní leukémie. Hypotéza a cíle jsou jasně formulovány. Jak autorka shrnuje v části, kde formuluje hypotézu, většina publikovaných prací se zabývala vztahem mezi polymorfismy v kódujících oblastech genů z rodin ABC a SLC lékových přenašečů a odpovědí na imatinib, navíc s nejednoznačnými výsledky. Na rozdíl od těchto prací se MUDr. Krutská ve své práci zabývá polymorfismy v promotorových oblastech těchto genů, které mohou ovlivnit expresi těchto genů a farmakokinetiku imatinibu. To činí práci velmi originální. Jak je detailně zdokumentováno ve výsledkové části, MUDr. Krutská odhalila, že přítomnost určitého polymorfismu v promotoru genu SLC22A4 je statisticky významně spjata s odpovědí na léčbu imatinibem (konkrétně dosažení MMR a EFS) u pacientů s CML, kteří byli imatinibem léčeni v první linii. Práce využívá retrospektivní soubor pacientů léčených v České republice. Výsledky jsou pak validovány na velkých souborech pacientů léčených jednak v mezinárodní prospektivní klinické studii EUROSKI a také na souboru pacientů z Polska. Tato validace je pro samotný projekt velmi důležitá a svědčí o tom, že MUDr. Krutská je součástí vysoce kvalitního týmu, který provádí výzkum CML na té nejvyšší úrovni a má přístup ke vzorkům/datům z mezinárodních klinických studií. Celkově byl vztah mezi přítomností polymorfismu (rs460089) v promotoru genu SLC22A4 testován na souboru 398 pacientů s chronickou myeloidní leukémií. Jedná se tedy o robustní analýzu. MUDr. Krutská ve své práci používá vhodné molekulárně biologické metody a dokonce navrhuje řešení pro esej, která by se mohla používat pro detekci popsaného biomarkeru v rutinní klinické praxi. Svoji práci publikovala MUDr. Krutská ve velmi dobrém hematologickém časopise „JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH“ (IF 6,2). MUDr. Krutská byla také za tuto práci několikrát oceněna. V roce 2016 získala za tuto práci cenu za nejlepší abstrakt s přednáškou na 30. Olomouckých hematologických dnech. V roce 2015 za tuto práci obdržela Cenu vědeckého výboru 16. Pražského hematologického dne – sekce mladých hematologů. MUDr. Krutská je navíc spoluautorkou dalších 3 velmi kvalitních prací, které se zabývají problematikou chronické myeloidní leukémie a souvisí s tématem dizertační práce.

K dizertační práci mám tyto doplňující komentáře a s tím související otázky:

1. Pro výzkum byl nejprve použit retrospektivní soubor pacientů s CML léčených v České republice. Jedním ze zařazovacích kritérií je „dobrá spolupráce pacienta“. Jak bylo toto kritérium definováno a také jak byla toto kritérium zkontrolováno vzhledem k tomu, že se jedná o retrospektivně sbíraná data?
2. Vztah mezi přítomností polymorfismu (rs460089) v promotoru genu SLC22A4 a odpovědí na léčbu imatinibem byl testován na rozsáhlém souboru pacientů. Jaký je předpokládaný molekulární mechanismus tohoto pozorování? Autorka neprokázala korelaci mezi tímto polymorfismem a mírou



Ústav patologické fyziologie

1. lékařská fakulta

Univerzita Karlova

U Nemocnice 5, 12853 Praha 2

Přednosta: prof. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

expresu genu SLC22A4 u primárních vzorků (na úrovni mRNA), závislost byla nalezena na vybraných buněčných liniích (na úrovni mRNA). Proč nebyla analyzována míra proteinové exprese? V části 4.5. je uvedeno, že buněčné linie, které byly použity, jsou odvozeny od pacientů s blastickým zvratem CML. To však není přesné, protože část buněčných linií reprezentuje preklinické modely jiných hematologických malignit (např. lymfomy, lymfoblastové leukémie). Nebylo by vhodnější použít pouze buněčné linie chronické myeloidní leukémie?

Jaké experimenty by autorka navrhla k odhalení molekulárního mechanismu?

3. S pomocí validačních souborů pacientů s CML se autorka zaměřila na testování vlivu polymorfismu (rs460089) v promotoru genu SLC22A4 na udržení molekulární odpovědi u pacientů s CML po vysazení imatinibu. Autorka prokázala, že polymorfismus rs460089 je nezávislým faktorem, který predikuje udržení molekulární odpovědi po vysazení imatinibu. Jaký je předpokládaný mechanismus tohoto pozorování? Může souviset s farmakokinetikou imatinibu?
4. ABC a SLC přenašeče hrají úlohu v přenosu léčiv používaných v léčbě jiných onemocnění. Existují nějaké práce, které se zabývají studiem SNP v promotorech ABC a SLC genů u jiných onemocnění? Existuje nějaká korelace mezi výsledky této práce a výsledky jiných skupin, které studují jiná onemocnění?
5. Jaká je dle autorky optimální léčebná strategie u pacientů s nově dg. CML, kteří nesou popsany prognosticky nepříznivý polymorfismus v promotoru genu SLC22A4?

Dizertační práci MUDr. Moniky Krutské považuji za vysoce kvalitní. MUDr. Krutská svou prací prokázala samostatnou tvůrčí činnost a významně posunula poznání v oblasti chronické myeloidní leukémie. Proto jednoznačně doporučuji udělení titulu Ph.D.

V Praze dne 24.8. 2024

MUDr. Magdalena Zikmundová Ph.D.

