

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové

Věc: Posudek disertační práce Ing. Terezy Fenclové

Studijní program: Molekulární buněčná biologie, genetika a virologie na 1. LF UK

Název disertační práce: „Přirozené inhibitory koagulačních faktorů, jejich úloha v prevenci trombózy a v procesech imunitní odpovědi, angiogeneze a karcinogeneze.“

Vlastní posudek

K posouzení jsem dostal práci ing. Terezy Fenclové, která se zaměřuje na vrozený inhibitor krevního srážení a to protein S (PS).

Téma práce je velmi zajímavé, zvláště vzhledem k faktu, že deficit proteinu S jako rizikového faktoru pro trombózu byl popsán přesně před 40 lety. Přesto, že je to 40 let, tak v reálné klinické praxi je přesné stanovení deficitu proteinu S stále velmi neuspokojivé. To je dáno úskalími, která jsou zmíněna ve vlastní práci.

Na podmínky České republiky je genetické stanovení mutací naprosto originální a jak ukazují výsledky této práce, je toto stanovení naprosto esenciální.

Cíle práce jsou jasně formulovány:

V 1. části bylo snahou najít kauzální mutace v genu PROS1 u kohorty pacientů s vrozeným deficitem PS pomocí Sangerova sekvenování a metody MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).

V 2. části byly měřeny hodnoty proteinu S u kohorty pacientů Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha s hematologickými malignitami.

V 3. části pak ověřit PS a dalších koagulačních parametrů v podmínkách zmražené plazmy, což je velmi důležité pro každodenní laboratorní praxi.

Hypotéza, zvolená laboratorní vyšetření, statistické zhodnocení, to vše je v souladu se současnými moderními požadavky.

Výsledky jsou jasně formulovány a jsou velmi zajímavé. Kauzální mutace byla nalezena u 92 %, z toho 15 nebylo dosud popsáno v literatuře. To svědčí pro dobrou selekci nemocných na základě stanovení PS. Zajímavé a cenné je zjištění, že poloha mutací v SHBG oblasti PS byla nezávislým rizikovým faktorem pro trombózu a že pacienti měli také nižší aktivitu PS a hladinu volného antigenu.

Výsledky PS u hematologických malignit jsou variabilní, což vzhledem k rozdílné onemocnění není překvapivé.

Moje otázky jsou následující:

1/ Kolik pracovišť v ČR by mělo dle Vašeho názoru poskytovat genetické vyšetření?

I s ohledem nástupu NGS.

2/ Podobná otázka je stran k algoritmu záhytu deficitu PS, mělo by to být děláno kdekoli nebo jen v určitých centrech? Otázku pokládám proto, že jak zmiňujete není jednoduché zvolit čas (vzhledem k trombóze, terapii), metodu stanovení (viz interference s F V Leiden). Z mých zkušeností se domnívám, že v populaci je mnoho falešných diagnóz stran deficitu proteinu S

3/ Považujete stanovení proteinu S v zamražených vzorcích méně než -70° za akceptovatelné?

4/ Měli bychom PS rutinně stanovovat při diagnóze hematologické malignity, ev. jen u některé?

Mohu shrnout, že práce se zabývá aktuální tematikou, která bohužel s nástupem plošného vyšetřování F V Leiden a F II20210a. zůstávala poněkud v pozadí. Stanovení deficitu PS je velmi důležité nejen pro nemocného po trombóze (pomáhá při stanovení délky antikoagulační terapie), ale i pro asymptomatické příbuzné (prevence tromboembolické nemoci).

K stanovení cílů byly zvoleny nejmodernější metody, které umožnily detekci i dosud nepopsaných mutací. Top je velmi cenné vzhledem k mnoha funkcím PS a to nejen v hemostáze.

Práce je navíc psána srozumitelně a čtivě.

Dle mého názoru tato disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autorky samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Hradci Králové dne 28.5.2024

Prof. MUDr. Petr Dulíček, PhD
IV. interní hematologická klinika
FN a LF v Hradci Králové

