

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské disertační práce MUDr. Anny Jonášové:

“Patofyziologické aspekty myelodysplastického syndromu ve vztahu k efektu cílené imunomodulační a demetylační léčby“

Praha 2014

Disertační práce MUDr. Anny Jonášové ***“Patofyziologické aspekty myelodysplastického syndromu ve vztahu k efektu cílené imunomodulační a demetylační léčby“*** byla vypracována v rámci doktorského studijního programu fyziologie a patofyziologie člověka na 1. Lékařské fakultě UK v Praze pod vedením školitele doc. MUDr. Tomáše Stopky, Ph.D. Samotná práce má celkem 84 stran včetně Seznamu publikací autorky k tématu disertace, kromě toho jsou na dalších více než 175 stranách uvedeny přílohy 1 a 2. V rámci přílohy 1 jsou v plném znění uvedeny články autorky související s tématem disertační práce, v rámci přílohy 2 pak práce na dané téma úzce navazující. Z článků souvisejících s tématem disertační práce se ve 2 případech jedná o vlastní, již publikované články autorky v časopisech s IF (1x *Br J Haematol* 4,9 a 1x *Leuk Res* 2,58) a v dalším případě byl 1 autorský článek přijat k publikaci v časopise *European Journal of Hematology* (IF 2,414). Mimo to je autorka disertační práce spoluautorkou dalších 10 článků v časopisech s IF, které souvisejí nebo úzce navazují na téma disertační práce. Kromě toho je v seznamu publikací uvedeno dalších 5 autorských a 3 spoluautorské publikace v časopisech bez IF. Většina článků je v rámci příloh uvedena v plném znění, a to vzhledem ke skutečnosti, že se na ně autorka v rámci své disertační práce často odkazuje.

Disertační práce přehledně shrnuje výsledky autorky, které již byly ve většině případů publikovány nebo přijaty resp. odeslány k publikaci a které, jak již bylo uvedeno výše, jsou v plném znění součástí příloh disertační práce. Obrazovou dokumentaci vlastní práce tvoří 21 obrázků a 4 tabulky, bohatě dokumentovány jsou rovněž zmíněné články autora, které obsahují množství tabulek, obrázků i grafů. Seznam literatury je uveden v rozsahu 15 stran a tvoří ho 150 citací uvedených v abecedním pořadí. Vzhledem k zkoumané problematice je logické, že obsahuje převážně práce zahraničních autorů, ale jako velmi pozitivní lze vnímat fakt, že v 17 případech jde o publikace domácích autorů a to převážně z vlastního pracoviště

(z toho 4x se jedná o autocitace). Disertační práce je věnována 2 základním tématům, kterými jsou imunomodulační terapie a epigenetická terapie myelodysplastického syndromu. Obě témata jsou rozdělena do jednotlivých výzkumných projektů, čemuž odpovídá i její další členění. Použité metody, výsledky a diskuse jsou uvedeny u jednotlivých projektů zvlášť. Disertační práce je jinak standardně rozdělena do 6 základních částí. Trochu atypicky, hned za obsahem je zařazen Seznam použitých zkratk a český resp. anglický abstrakt disertační práce. Teprve poté začíná první kapitola, kterou tvoří Úvod, který je dále rozdělen do 3 podkapitol, z nichž ta první je věnována obecným charakteristikám myelodysplastického syndromu, druhá pak problematice 5q- MDS a imunomodulační léčby a třetí nakonec problematice významu epigenetických změn u MDS a zavedení epigenetické/demetylační terapie. Druhá kapitola obsahuje hypotézy vlastní podstaty zkoumaných nových léčebných postupů u MDS. Cíle disertační práce jsou obsaženy ve třetí kapitole a odpovídají již zmíněným 2 základním tématům disertační práce, tj. imunomodulační a epigenetické terapii MDS. Členění odpovídající stanoveným cílům má následující čtvrtá kapitola, která nese název Metody a výsledky, která je dále rozčleněna na 2 podkapitoly a to Klinický soubor a Metody a výsledky jednotlivých studií. Obsahem páté kapitoly je kvalitní a erudovaná diskuse, v níž se autorka vyjadřuje k výsledkům dosaženým v rámci zkoumání jednotlivých témat resp. v úvodu stanovených cílů s ohledem na již známá, literárně publikovaná fakta. V další, tedy šesté kapitole je obsaženo závěrečné shrnutí včetně možných perspektiv budoucího vývoje v dané oblasti. Dále již bez číselného označení následují Přehledy použité literatury a dosavadní, již poměrně bohaté publikační činnosti autorky související s tématem disertační práce, kterou dokumentují i následující Přílohy 1 a 2. Ty tvoří převážně autorské resp. spoluautorské články MUDr. Jonášové, ve většině případů již publikované v kvalitních časopisech s IF.

Hodnocení disertační práce:

a) Aktuálnost zvoleného tématu

Námětem disertační práce je velmi zajímavá a aktuální problematika hledání nových léčebných postupů u dosud velmi obtížně léčitelného krevního onemocnění, kterým je myelodysplastický syndrom. Zde se podobně, jako je tomu v poslední době i u dalších hematologických malignit, objevilo mnoho nových poznatků, které dávají i

nemocným s MDS nyní naději na lepší prognózu. Konkrétně jde v tomto případě o možnost použití nových postupů tzv. imunomodulační nebo epigenetické léčby. Mechanismus jejich účinku však nebyl dosud zcela objasněn. Proto jako pozitivní fakt vnímám skutečnost, že se autorka kromě používání nových léčebných postupů rozhodla v rámci několika výzkumných záměrů věnovat i problematice mechanismů účinku léčby ve vztahu k patogenezi onemocnění. U imunomodulační léčby tak byly zkoumány změny exprese důležitých transkripčních faktorů účastnících se hematopoézy a rovněž určitých cytokinů a dalších faktorů, které by mohly hrát roli v patogenezi MDS a jejichž změny mnohou být způsobeny terapií. Poprvé byly analyzovány expresní genové profily mikroRNA před a v průběhu léčby lenalidomidem. U epigenetické léčby byl sledován vliv azacytidinu na expresi PU.1, který je hlavním diferenciacním faktorem myeloidní řady. Autorka zaměřuje svou pozornost rovněž i na možnou kooperaci azacytidinu s dalšími růstovými faktory myeloidní řady u nemocných s MDS. Obdobná tematika je předmětem intenzivního zkoumání renomovaných světových pracovišť. Volbu tématu disertační práce proto pokládám za velmi vhodnou a aktuální. Autorka se v dané problematice vzhledem ke svým dlouholetým zkušenostem velmi dobře orientuje a dostatečně prokázala své znalosti zpracovaného tématu. Velmi pozitivně je nutno vnímat fakt, že pracoviště autorky se danou problematikou zabývá dlouhodobě a výsledky svého výzkumu již úspěšně publikovalo v odborném tisku, což je autorkou disertační práce jasně doloženo v rámci příloh.

b) Splnění sledovaných cílů

Lze konstatovat, že v rámci výsledkové části autorka postupně splnila všechny v úvodu vyčtené cíle. Velmi důležitá je z mého pohledu skutečnost, že jde o pilotní výsledky dosažené v této oblasti v rámci České republiky a že v rámci zkoumání dané problematiky byly zavedeny metody, které budou v rámci výzkumu dále využívány a rozvíjeny.

c) Volba metod zpracování

Námět práce je výzkumně velmi zajímavý a v našich podmínkách originální, autorka použila vhodné a moderní metody zpracování. Dosažené výsledky mají významnou experimentální hodnotu, jsou kvalitně dokumentovány, pro jejich vyhodnocení bylo použito vhodných a průkazných statistických metod.

d) Nové poznatky získané v rámci disertační práce

Jak již bylo zmíněno, disertační práce navazuje na výzkum problematiky MDS, kterému se autorka dlouhodobě věnuje. Konkrétně v rámci zkoumání problematiky mechanismů účinku nových léčebných postupů ve vztahu k patogenezi onemocnění přinesla řadu nových poznatků, které se, předpokládám, stanou základem dalšího výzkumu v dané oblasti. Při sledování možných vlivů na efekt imunomodulační léčby byla potvrzena významná role cereblonu na citlivost jednotlivých nemocných s 5q-syndromem na lenalidomid. Stanovení hladiny mikroRNA cereblonu by proto do budoucna mohlo sloužit k lepší identifikaci respondentů. U epigenetické terapie bylo obdobně zjištěno, že koncentrace PU.1 v progenitorech pacientů s MDS významně souvisí s odpovědí těchto pacientů na léčbu azacytidinem. Azacytidin je schopen účinně demetylovat DNA v oblasti URE a iniciovat další epigenetické procesy na úrovni chromatinu. Ty pak vedou ke zvýšení exprese PU.1 a touto cestou k iniciaci myeloidní diferenciace.

e) Význam práce pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy

Jak již bylo uvedeno, disertační práce MUDr. Anny Jonášové řeší problematiku nových léčebných postupů myelodysplastického syndromu, kdy se zaměřuje na zkoumání problematiky mechanismů účinku nových léčebných postupů ve vztahu k patogenezi onemocnění. Dosažené poznatky by do budoucna mohly umožnit posouzení potencionálního efektu lenalidomidu (koncentrace mikroRNA cereblonu) resp. azacytidinu (koncentrace PU.1) u konkrétních nemocných a volbu vhodného léčebného přístupu. V obou případech se jedná o metody s perspektivou možného klinického využití za tímto účelem. Lze tedy předpokládat, že získané poznatky budou využity v rámci dalšího výzkumu a do budoucna snad i v rámci klinické praxe.

f) Připomínky a dotazy na disertanta

Předloženou disertační práci hodnotím kladně. Pozitivně vnímám především fakt, že se autorka dané problematice věnuje dlouhodobě a systematicky. Dosažené výsledky mají potenciál využití v klinické praxi. V některých případech se jedná o první poznatky v dané oblasti výzkumu vyžadující ještě další ověření. Publikační aktivita autorky spojená s disertační prací nicméně vypovídá jak o vhodně zvoleném tématu disertační práce, tak o její kvalitě samotné. Proto mám jen několik připomínek k formální stránce zpracování disertační práce. Trochu neobvyklé je její členění,

jehož použití je však autorkou v úvodu zdůvodněno přehledností vzhledem k rozsahu zkoumané problematiky. Stejně tak Seznam použitých zkratk je neobvykle umístěn již za Obsahem disertační práce a současně v práci chybí Seznamy obrázků a tabulek, jejichž kvalita by mohla být v některých případech jistě o něco lepší.

K předložené práci mám následující otázky:

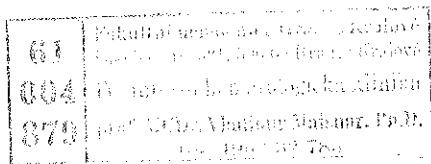
- Bude autorka pokračovat ve výzkumu dané problematiky ? a jakým směrem ?
- Předpokládá autorka klinické využití získaných poznatků ? v jakém horizontu ?

g) Závěrečné hodnocení:

Předložená disertační práce je prací velmi kvalitní, v níž autorka prokázala hlubokou znalost řešené problematiky a celkově tak úspěšně dostála v úvodu stanoveným cílům. Autorka tak dostatečně prokázala svou schopnost vědecky pracovat. Řešená problematika je přitom velmi zajímavá a v rámci České republiky jedinečná. Výsledky práce mají potenciál využití v rámci klinické praxe a byly již autorkou prezentovány jak v domácím, tak v zahraničním odborném tisku.

Závěrem mi proto nezbyvá než konstatovat, že doktorandka dostatečně prokázala své tvůrčí schopnosti a její práce tak splnila požadavky standardně kladené na disertační práci v daném oboru, proto ji podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. **doporučuji postoupit k obhajobě.**

v Hradci Králové 30. 11. 2014



prof. MUDr. Vladimír Mašnar, Ph.D., MBA
IV. interní dermatologická klinika
LF UK a FN v Hradci Králové