



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce MUDr. Anny Jonášové „Patofyziologické aspekty myelodysplastického syndromu ve vztahu k efektu cílené imunomodulační a demetylační terapie“.

Dizertační práce MUDr. Anny Jonášové byla vypracována ve studijním programu Biomedicína v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka pod vedením doc. MUDr. Tomáše Stopky, Ph.D. Rozsah práce (po odečtení úvodních stránek, obsahu, seznamu prací autorky a seznamu zkratk) činí 73 stran. Práce obsahuje 21 obrázků a 4 tabulky. Literární odkazy představují 150 citací (na 3 výjimky výhradně zahraničních prací).

Práce je v podstatě koncipována jako komentovaný soubor 2 rukopisů a 6 publikací (doložených v příloze 1). (Oba rukopisy byly mezitím přijaty do tisku redakcí časopisu *European Journal of Haematology*: rukopis analyzující expresi cereblonu u níže rizikových pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) s 5q- ve vztahu k odpovědi na léčbu lenalidomidem byl přijat 31. října 2014 (DOI: 10.1111/ejh.12457) a rukopis věnovaný celogenomovému profilování miRNA u pacientů s MDS a aberací 5q- léčených lenalidomidem byl přijat 11. listopadu 2014 (DOI: 10.1111/ejh.12458)). Z 6 zmíněných publikací pouze jedna byla otištěna v domácím periodiku, v případě ostatních 5 publikací jde o impaktované zahraniční časopisy s IF v rozsahu od 1,66 do 8,99. Ze všech 8 publikací je autorka na prvním místě u 4 z nich.

V příloze 2 autorka přiložila dalších 11 publikací věnovaných různým aspektům MDS, na nichž se také podílela, ale nesouvisejících přímo s dizertační prací, jež je zaměřena na imunomodulační a demetylační terapii MDS. Práce v mnoha ohledech představují unikátní příspěvek k rozšíření poznání této heterogenní skupiny onemocnění. Nelze nezmínit především prioritní publikaci o účinnosti cyklosporinu A v léčbě MDS (a to přesto, že vznikla mimo doktorské studium autorky), ale obdobně důležité jsou i práce věnované patofyziologii MDS, které k experimentům využívají moderní metody molekulární genetiky a rozšiřují vědomosti o expresních genových profilech, expresi vybraných transkripčních faktorů nebo miRNA.

Je nezbytné také zdůraznit, že většina prací vznikla v souvislosti s řešením 4 grantových projektů IGA MZ ČR a LF UK.

Vzhledem k publikacím prakticky všech prezentovaných výsledků v recenzovaných časopisech je zbytečné zdůrazňovat, že použité experimentální metody včetně

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102

e-mail: dana.bendova@fnol.cz

www.lf.upol.cz www.fnol.cz



statistických byly zvoleny adekvátně.

Autorka se jako členka autorského kolektivu podílela významným způsobem na dosažení následujících důležitých výsledků:

1. Potvrdila účinnost imunosupresivní léčby u MDS.
2. Prioritně ukázala, že v patogenezi MDS se mohou účastnit další dosud nepopsané geny.
3. Prokázala, že léčba lenalidomidem vede u MDS 5q- ke změnám exprese vybraných genů a exprese některých genů může sloužit jako potenciální biomarker při rozhodování o nasazení terapie.
4. Popsala poprvé v literatuře detailní expresní profil miRNA u pacientů s MDS a 5q- na terapii lenalidomidem.
5. Potvrdila prognostický význam exprese transkripčního faktoru PU.1 u nemocných s MDS s vysokým rizikem.

Drobnými formálními nedostatky, které v žádném případě nesnižují důležitost a kvalitu dizertační práce, je určitá nejednotnost ve vypisování literárních odkazů a nedodržení pořadí, v němž jsou uváděny jednotlivé přílohy v textu dizertace s pořadím jejich uvedení v příloze 1. Publikace uvedené v příloze 2 se pak plně nekryjí se seznamem uvedeným na straně 83.

Práce je formulována precizně, nicméně se mi podařilo najít několik překlepů:

str. 50 nadpis: „*Studie k tématu...*“

str. 56 řádek 4: „...*sledování exprese p53...*“

str. 61 řádek 4: „...*a diferenciaci buněk u 5q-...*“

K samotné práci mám následující otázky (zaměřené klinicky):

1. Při léčbě azacitidinem u nemocných s vysoce rizikovým MDS se Vám podařilo v klinické praxi plně reprodukovat výsledky randomizované klinické studie, což se při obvyklém vyšším věku a větší komorbiditě nemocných v běžné klinické praxi vždy nepodaří. Jaké faktory dle Vašeho názoru přispěli k tomuto úspěchu?
2. Ukazuje se, že azacitidin lze úspěšně využít k přípravě nemocných k transplantaci krvetvorných buněk. Jaké máte při tomto užití s lékem aktuální zkušenosti?
3. Jedním z významných cílů v onkohematologii je možnost individualizace léčby. Jak se Vám daří individualizovat léčbu lenalidomidem a azacitidinem u pacientů s MDS?

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102

e-mail: dana.bondova@fnol.cz

www.lf.upol.cz a www.fnol.cz



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Závěr:

MUDr. Anna Jonášová ve své dizertační práci prokázala hlubokou znalost řešené problematiky a schopnost koncepční výzkumné práce. Autorka společně s experimentálním a klinickým teamem tvořícím jádro České kooperativní MDS skupiny dosáhla všech cílů vytyčených v úvodu práce a tím podstatným způsobem rozšířit dosavadní znalosti patofyziologie MDS zejména v situaci imunomodulační terapie u MDS s 5q- a demetylační terapie azacitidinem. Tyto výsledky základního výzkumu dokázala interpretovat adekvátně pro potřeby klinické praxe. Způsob hodnocení dosažených výsledků, formulace získaných závěrů ale i jejich diskuse v kontextu současných trendů v léčbě MDS svědčí v plné míře o odborné způsobilosti a vědecké zralosti autorky. Vzhledem k výše uvedenému doporučuji v souladu s ustanovením § 72 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., aby dizertační práce MUDr. Anně Jonášové byla předložena k obhajobě a při úspěšné obhajobě byla autorce udělena vědecká hodnost Ph.D.

V Olomouci 16. prosince 2014.



Doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.
Hemato-onkologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 6
CZ 775 20 Olomouc

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102
e-mail: dana.bendovae@fnol.cz
www.lf.upol.cz www.fnol.cz