

Oponentský posudek

Disertační práce MUDr. Adély Berkové: Přínos molekulárně genetických a cytogenetických analýz k diagnostice a predikci léčebné odpovědi u pacientů s non-Hodgkinskými lymfomy.

Práce obsahuje 83 stran textu, s 16 velmi zdařilými obrázky a 11 tabulkami a 149 citacemi.

Disertantka publikovala 6 prací vázajících se k tématu práce ve vysoce impaktovaných periodících, ve dvou je první autorkou, další 3 publikace vyšly v domácím tisku. V dalších 6 impaktovaných publikacích s onkogenetickou problematikou je Dr. Berková spoluautorkou, 1 práce v domácím tisku.

Jako přílohy prezentuje autorka 6 publikovaných prací in extenso, jedna volná příloha uvádí její účast ve výzkumných záměrech a grantech.

Charakteristikou celé předložené práce jsou velice podrobné a zasvěcené diskuse dokumentující nejen dokonalou práci s literaturou, ale i intelektuální vhléd autorky do složité problematiky. Již úvod na 33 stranách textu má monografický charakter, prezentující problematiku nejčastější formy disseminované leukemické neoplazie B řady chronické lymfocytární leukemie- CLL/SLL. Je podrobně rozebrána fyziologie diferenciací a maturace v B řadě, etiologie, patogeneze, heterogenita průběhu onemocnění a prognostické faktory, cytogenetické nálezy (s odkazem na přehledový článek autorky) i terapie onemocnění. Poukazuje to na medicínské vzdělání a myšlení autorky.

Cíle práce jsou jasně podané i s hypotézami které budou testovány.

Z metodického pohledu jsou fascinující počty vyšetřených pacientů v souborech retrospektivních, i dále doplněných. Autorka uvádí nashromáždění 1 686 pacientů a provedení 2.370 cytogenetických a molekulárně cytogenetických analýz, kromě dalších vyšetření zaměřených na délky telomer a aktivity telomerázy, imunotypizaci a mutace genů IgVH. Nepopíratelnou výhodou disertantky je fakt, že vyrůstala v laboratoři prof. Michalové a doc. Zemanové, kde jsou cytogenetické a zejména molekulárně cytogenetické metody na světové úrovni.

Z výsledků práce stručně vyjímáme: vyšetření klasického karyotypu je relativně málo relevantní, FISH byla pro záchyt aberací u CLL mnohem přínosnější. Přítomnost žádné ze čtyř aberací (delece 13q14, delece genu ATM a TP53 a trisomie 12) není pro CLL specifická, má

však prognostický význam. Detekce některých translokací IgH genu je nepostradatelná v diferenciální diagnostice CLL a dalších Non-Hodgkinských lymfomů. Byla prokázána příznivá prognóza ve smyslu délky přežití u delece 13q a střední trisomie 12, nejhorší u delece genů ATM a TP53. Studie se zaměřila také na klonální vývoj opakovaným vyšetřením pomocí FISH u 292 nemocných. Významnou souvislost délky telomer s cytogenetickými aberacemi nebyl prokázána.

Práce je napsána bezchybnou češtinou i angličtinou v autoreferátu bez překlepů.

Moje připomínky „

Rozhodně by kvalitu práce zvýšil seznam zkratk, které jsou v textu hojně používány.

Některé tabulky uvádějí anglické termíny. I když je tento přístup v současnosti často používán, není to nutné, zejména u práce vycházející z laboratoře kde je na správnou terminologii kladen důraz.

Moje otázky

Jak vysvětlit příznivou prognózu u nálezů delece 13q. V textu se uvádí, že popisované chromozomální změny nejsou u CLL specifické, Jak je to s touto aberací u jiných onkohematologických onemocnění

Pro vlastní poučení bych se rád zeptal na multivariantní Coxův regresní model, který údajně testuje i vliv použité terapie při studiu klonálního vývoje.

Práce představuje velmi komplexní studii CLL s tisíci vyšetřeními atd. Mohl bych se zeptat na konkrétní podíl autorky na celé studii?

Závěr

Předložená práce výrazným způsobem překračuje kvalitou i výsledky kriteria kladené na disertační práci. Stejně tak i důkazy schopnosti samostatné vědecké práce autorky. Existoval-li by termín hodnocení s pochvalou, použil bych ho s mimořádnou pochvalou.

Není tedy nejmenší pochyb o tom doporučit tuto práci jako podklad pro udělení vědeckého titulu PhD.

V Praze 9.10. 2014

Prof MUDr Petr Goetz, CSc

