

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Jany Turkové

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Intracellular Concentrations of Methotrexate in Erythrocytes and MTHFR Polymorphisms.

Autorka v předkládané dizertační práci psané anglicky využila svých výsledků otištěných v celkem třech originálních článkách v časopisech s definovaným Impact Factorem. MUDr. Turková je dále autorkou jedné pravděpodobně přehledné práce v časopise bez přiděleného IF, která není v dizertační práci zahrnuta. Dvě publikace jsou svým charakterem založeny na datech z klinických studií a jedna je metodickou prací popisující bioanalytickou metodu stanovení methotrexátu v erythrocytech.

Autorka si zvolila významné téma z oblasti farmakogenetiky s cílem nalézt predikční parametry pro účinnost a bezpečnost methotrexátu u pacientů s juvenilní idopatickou artritidou.

Dizertační práce se soustřeďuje na popis klinické studie, do níž bylo celkem zařazeno 69 pacientů, z nichž se bohužel z ne zcela jasných důvodů u 5 nepodařilo stanovit genotyp MTHFR ani koncentrace MTX a u 15 se nepodařilo stanovit hladinu folátu. Dizertační práce podává kvalifikovaný přehled vědecké literatury vztahující se ke studovanému problému a v závěrečné kapitole jsou vlastní nálezy výstižně konfrontovány s jinými publikacemi. Škoda jen, že jsou kapitoly popisující metody a výsledky poměrně stručně shrnuté. Tato dizertační práce přináší zajímavé výsledky a zasloužila by si proto méně skromnosti. Popis použitých metodik v dizertační práci je uveden na 5 stranách, vlastní výsledky na 6 stranách.

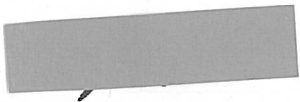
Autorka získala řadu zajímavých výsledků, které mohou naznačovat vliv polymorfizmu MTHFR na nižší tolerabilitu methotrexátu ve studované skupině pacientů s JIA. Resistentní pacienti byli léčeni vyšší průměrnou dávkou methotrexátu a proto u nich byly detekovány vyšší hladiny erythrocytární koncentrace methotrexátu a také vyšší hladiny folátu ve srovnání se skupinou subjektů s doboru odpovědí na podávanou medikaci. Výsledky byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech se širokou škálou statistického vyhodnocení dat. Předkládané práce in extenso splňují požadavky na kvalitní vědecko-výzkumné publikace a přinášejí vlastní, originální výsledky, jak byl zmíněno výše. Kladně hodnotím snahu MUDr. Turkové vytvořit dizertační práci v angličtině. Dizertační práce má vysokou věcnou i formální úroveň s jen malým množstvím překlepů či gramatických chyb, alespoň z pohledu čtenáře z neanglofonního prostředí.

Závěrem bych chtěl položit autorce tyto otázky :

1. Práce popisuje signifikantně zvýšený výskyt nežádoucích účinků u homozygotů variantní alely 677TT ve srovnání s homozygoty 677CC. Variantní alela T se přitom vyskytuje častěji u pacientů rezistentních k léčbě - alelická frekvence 39% oproti 29% u pacientů s dobrou terapeutickou odpovědí. V případě účinnosti výsledky nedosáhly statistické signifikance pravděpodobně z důvodu malé velikosti souboru. Existuje nějaké vysvětlení pro pozorování, že vyšší toxicita léčiva v genotypové skupině 677TT není doprovázena i vyšší účinností?
2. Častější výskyt alely T ve skupině pacientů rezistentních k léčbě, ve které byli pacienti léčeni vyšší dávkou metotrexátu evokuje myšlenku, zdali pozorovaný výskyt nežádoucích reakcí nekoreluje spíše s podávanou dávkou. Pozorovali autoři nějaký rozdíl mezi podávanými dávkami ve skupině 677TT a 677CC?

Závěrečné hodnocení

MUDr. Jana Turková ve své dizertační práci prokázala vynikající odborné znalosti a schopnost kvalitní práce ve vědecko-výzkumné oblasti. Originální publikace v renomovaných časopisech splňují požadavky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu. Dizertační práci plně doporučuji v předložené formě k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji přidělení titulu Ph.D. za jménem.



Doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN