

OPONENTSKÝ POSUDOK

habilitačnej práce MUDr. Alexandry Kolenovej, PhD: „Akútne leukémie v detskom veku“

Predložená habilitačná práca je logickým pokračovaním a vyvrcholením systematickej práce predkladateľky MUDr. Alexandry Kolenovej, PhD. Pani doktorka pracuje už 13 rokov na Klinike detskej hematológie a onkológie a systematicky sa venuje problematike detských leukémií nielen po stránke diagnostickej a klinickej, ale aj z hľadiska základného výskumu, kde sa jej v spolupráci s oddeleniami prietokovej cytofluorometrie a predovšetkým genetiky darí prenikať do podstaty mutácií, zapríčínujúcich leukémie v detskom veku a to až na molekulovej úrovni. Svoje poznatky publikuje v spolupráci s odborníkmi nielen slovenskými v renomovaných zahraničných časopisoch, čo je pre vyťažенú kliničku obzvlášť obdivuhodné.

Predložená habilitačná práca sa skladá z dvoch častí. Úvodná časť nás na 57 stranách vrátane 128 citácií uvádza do problematiky detských akútnych leukémií a do odborných činností, ktorým sa pani doktorka vyše 10 rokov venuje. Vzhľadom k veľmi bohatej publikačnej činnosti autorky vrátane viacerých zahraničných renomovaných časopisov sú v druhej časti uvedené kópie najdôležitejších publikácií, v ktorých je predkladateľka autorkou alebo spoluautorkou. Priložené kópie pôvodných článkov veľmi dobre ilustrujú nesmierne bohatý záber činností predkladateľky.

Prvá časť práce sa po krátkom úvode venuje v 2. kapitole biológii a liečbe akútnej lymfoblastovej (ALL) ako aj akútnej myeloblastovej leukémie (AML). V oboch prípadoch sa uvádzajú aj nové perspektívy liečby. Ide predovšetkým o monoklonálne protilátky namierené proti povrchovým antigénom leukemických buniek ako aj o nové lieky zo skupiny inhibítorov vnútrobunkovej signalizácie vrátane odblokovania umlčaných génov demetylačnými látkami. Autorka správne poukazuje na fakt, že ďalšie zvyšovanie dávok cytostatík by už neprinieslo potrebný efekt a že sa musia hľadať iné cesty na inhibíciu nádorových buniek. Ako príklad uvádza situáciu pri ALL, kde podtyp Ph-positívnej ALL (Ph+ ALL) patril donedávna k tým s najhoršou prognózou, bez alogénnej transplantácie k prakticky nevyliciteľným. V súčasnosti pri kombinovanej liečbe cytostatikami + inhibítormi tyrozín – kináz (imatinib) sa prognóza týchto pacientov výrazne zlepšila. Dokonca sa transplantácia v 1.

kompletnej remisii nejaví ako potrebná, výsledky bez transplantácie sú porovnateľné alebo dokonca lepšie ako po alogénnej transplantácii.

V závere úvodnej časti sa porovnávajú slovenské výsledky liečby detských akútnych leukémií s medzinárodnými. Porovnanie je potešiteľné v tom, že veľké rozdiely sa už v súčasnosti nepozorujú. Prehľadne sa napokon uvádza zoznam tabuliek, obrázkov a literatúry.

Siedma kapitola je súborom desiatich najvýznamnejších publikovaných vedeckých prác predkladateľky na tému detských akútnych leukémií. Ide o práce z rokov 2010-2013, teda z úplnej súčasnosti. Zoznam začína prehľadovou prácou „Akútne leukémie v detskom veku“, publikovanou v domácom časopise „Pediatria pre prax“. Nasleduje súhrnná práca kolektívov všetkých troch slovenských pediatrických onkohematologických pracovísk o výsledkoch liečby detských AL, publikovaných v medzinárodnom časopise „Magazine of European Medical Oncology“. Je potešiteľné, že dr. Kolenová s kolektívom spoluautorov predstavila slovenské úspechy na tomto poli aj medzinárodnému publiku. Podobná práca v rovnakom časopise, ale týkajúca sa len ALL, bola v rovnakom časopise publikovaná o 2 roky skôr. Nasleduje práca o detekcii minimálnej reziduálnej choroby pri ALL zverejnená v slovenskom časopise s medzinárodným dosahom – v „Neoplasme“. V slovenskej „Onkológii“ bol zverejnený článok o špecifikách diagnostiky a liečby leukémií v novorodeneckom veku. Prácou základného výskumu je kapitola o zmenách MLL génu pri detskej AML („INTECH“, open science / open mind). Rekombináciám rovnakého génu pri akútnych leukémiách v detskom veku je venovaná ďalšia práca uverejnená v renomovanom medzinárodnom časopise „Leukemia“ v r. 2013, kde je dr. Kolenová spoluautorkou v rozsiahlom medzinárodnom kolektíve autorov. Je jej zásluhou, že v tomto súbore sú uvedení aj slovenskí pacienti. Pôvodná práca uverejnená v slovenskom „Lekárskom obzore“ v r. 2012 sa venuje špecifickej problematike leukémií u detí s Downovým syndrómom. V tejto istej problematike je dr. Kolenová spoluautorkou článku v časopise „Blood“. Široký vedecký ako aj medicínsky záber predkladateľky uzatvára desiata práca venujúca sa povrchovým markerom vzácneho podtypu leukémie AML, M7, resp. prechodnej myeloproliferatívnej choroby u detí.

Predložená habilitačná práca je na vysokej vedeckej úrovni. Dokazuje na jednej strane vysoké teoretické vedomosti predkladateľky a na strane druhej je dôkazom bohatých praktických znalostí skúsenej špecialistky – kliničky, ktorá však nezabudla na dôležitosť základného výskumu. Predstavenie vyššie uvedených desiatich prác je toho dostatočným potvrdením.

Z vedeckého, klinického ani obsahového hľadiska nemám k práci žiadne výhrady. Podstata práce je v priložených publikáciách, ktoré všetky zákonite museli prejsť recenzným konaním, čo dokazuje ich kvalitu.

Formálne nedostatky sú len úplnými drobnosťami skôr typografického charakteru. Pri písaní v textovom editore je potrebné uprednostňovať grécke písmeno „mí“ (teda μ , napríklad μ l) pred zlozvykom z písacích strojov „ul“. Výhrady mám k názvu „arsenic trioxid“ a skratke „ATO“. Ide o veľmi jednoduchú molekulu so slovenským názvom „oxid arzenitý“ a jednoduchým vzorcom As_2O_3 . Vodu tiež neskracujeme na „VD“ alebo „VOD“, ale používame vzorec H_2O .

Otázky:

1. Tabuľka č. 1, v ktorej sa uvádza porovnanie slovenských výsledkov liečby ALL s medzinárodnými, je úplne optimistická – rozdiely nie sú. Oproti tomu výsledky liečby detskej AML (tabuľka č.2) sú o niečo málo horšie. Čím si vysvetľujete tento rozdiel pri AML?
2. V časopise Haematologica 2013; 98(5) s. 744-752 bol zverejnený čudesný článok “Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002”, autor Gemma Gatta & al. Článok je pochybný jednak nezmyselným delením Európy ako v časoch studenej vojny, ale predovšetkým ma zaujal tým, že uvádza, ako je v krajinách „východnej Európy“ horšia starostlivosť a výsledky liečby detí s ALL. Je to v príkrom rozpore s predloženou dizertačnou prácou ako aj s mojimi poznatkami o situácii v Česku a na Slovensku, pretože viem, že na prácu detských onkohematologických centier v oboch republikách môžeme byť právom pyšní a že sa u nás používajú rovnaké protokoly ako v zahraničí. Vie autorka o tomto článku? Nechystá sa naň reagovať? Mňa osobne tento článok urazil a myslím si, že pani dr. Kolenová je tou najkompetentnejšou osobou u nás, aby pomohla vyvrátiť predsudky, ktoré ešte ohľadom našich krajín na západ od nás pretrvávajú. Ako mohlo k takému skresleniu dôjsť?

Práca spĺňa všetky kritériá a požiadavky na habilitačné práce a v zmysle príslušných zákonov odporúčam, aby bola po úspešnej obhajobe prijatá ako podklad pre udelenie vedecko-pedagogickej hodnosti „docent“ v odbore 7.1.10. „Pediatria“ MUDr. Alexandre Kolenovej, PhD.

V Bratislave, dňa 7.8.2014

Prof. MUDr. Mikuláš Hrubisko, CSc.