M U N I

Příloha č. 11 směrnice MU Habilitační řízení a řízení ke jmenování profesorem

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita	
Uchazeč	MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.
Habilitační práce	Chronická myeloidní leukemie: od dlouhodobé léčby k jejímu úplnému vysazení
Oponent	Prof.MUDr. Jan Starý,DrSc.
Pracoviště oponenta, instituce	Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.je přední česká hematoložka, dlouhodobě se věnující klinické a výzkumné problematice chronické myeloidní leukémie (CML). Ve své habilitační práci, shrnující její působnost v této problematice po dobu více než 15 let, kombinuje expertízu zkušeného klinika, který se denně ve své ambulanci věnuje pacientům s tímto onemocněním s klinickým a translačním výzkumem v kolektivu spolupracovníků z IHOK FN Bohunice a CEITEC.

Habilitační práce je členěna do čtyř základních tematických okruhů, které zohledňují její cíle: 1. Vytvoření databáze pacientů s CML, 2. Analýza dat pacientů s CML léčených v každodenní klinické praxi, 3. Výzkum mechanismů rezistence k inhibitorům tyrozinkináz a jejich intolerance a 4. Edukační činnost a osvěta nad rámec odborné veřejnosti. Součástí práce, napsané na 296 stranách, je 23 příloh, skládajících se z 11 původních vědeckých prací publikovaných v mezinárodních impaktovaných časopisech, dvou českých přehledových článků, dvou kapitol v českých monografiích, kapitoly v doporučených léčebných postupech v hematologii redigovaných výborem České hematologické společnosti, výstupu z databáze INFINITY, brožury s informací o CML pro pacienty a programu světové konference pacientských organizací. Dr. Žáčková je první autorkou 9 předložených sdělení. Všechny přílohy jsou opatřeny komentáři uchazečky shrnujícími cíle a hlavní výsledky publikovaných prací.

Kapitola „Vytvoření databáze pacientů s CML" s názvem INFINITY představuje tento úspěšný projekt, který se stal celostátní databází pacientů s CML, vytvořenou uchazečkou v roce 2007 za účasti odborníků z IBA MU v Brně jako cenný zdroj informací o diagnostice, průběhu nemoci a odpovědi na léčbu po období déle než 10 let. Databáze byla přijata do Evropského CML registru. Průběžné analýzy populačních dat vedly autorský kolektiv ke koncipování dvou mezinárodně převzatých nových typů analýz přežití – „alternative treatment-free survival" a tzv. „current leukemia-free survival" , které byly po jejich obhájení

v recenzované publikaci začleněny do mezinárodních doporučení pro hodnocení účinnosti léčby pacientů s CML v klinických studiích. Dr. Žáčková se spolupracovníky prokázala, že originální klinický výzkum lze v českých podmínkách realizovat na mezinárodní úrovni a uplatnit jeho výsledky v renomovaných časopisech. V současnosti je do databáze Infinity zařazeno téměř 2000 pacientů s CML.

V kapitole „Analýza dat pacientů s CML léčených v každodenní klinické praxi" srovnává autorka reakci na léčbu, výsledky léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) první a druhé generace a výskyt vedlejších účinků této léčby s publikovanými výsledky mezinárodních klinických studií a dokladuje, že specializovaná lékařská péče je v České republice na velmi dobré úrovni a výsledky léčby pacientů mimo rámec klinické studie se neliší od výsledků publikovaných, což v žádném případě není samozřejmostí. Její dlouholetá klinická zkušenost jí umožňuje poukázat na některé rozpory v datech publikovaných studií a právě již zmíněný parametr přežití beze změny na alternativní léčbu (4letá pravděpodobnost je 67,6%) realističtěji odráží pozici imatinibu jako léku první volby v podmínkách každodenní klinické praxe. I tyto výsledky klinických pozorování se dr. Záčkové zdařilo publikovat v renomovaném časopisu *American Journal of Hematology*. Databáze INFINITY se stala podkladem pro celou řadu dalších klinicky orientovaných publikací autorského kolektivu vyjmenovaných na konci této kapitoly.

Kapitola „Výzkum mechanismů rezistence k TKI a jejich intolerance" je kombinací klinických pozorování a translačního výzkumu příčin vzniku rezistence. Kolektiv brněnských autorů se ve svém výzkumu zaměřil na oba mechanismy rezistence závislé i nezávislé na *BCR-ABL* včetně problematiky plazmatické a intracelulární dostupnosti imatinibu v klinické praxi. Autorka neprokázala statisticky významný rozdíl ani v plasmatických hladinách imatinibu ani v jeho intracelulárních koncentracích v závislosti na optimální léčebné odpovědi. Ve výzkumu intolerance TKI dosáhli brněnští lékaři prioritního pozorování poruch metabolismu glukózy a lipidů při léčbě nilotinibem, které se podílí na zvýšeném výskytu cévních nežádoucích účinků tohoto TKI. Tuto analýzu úspěšně publikovali a článek je s komentářem součástí habilitační práce. V závěrečné kapitole „Edukační činnost a osvěta nad rámec odborné veřejnosti" představuje dr. Žáčková svou dlouholetou spolupráci s pacientskou organizací Diagnóza leukémie, své zapojení do mezinárodních aktivit a konferencí organizovaných spolky pacientů včetně mediálně úspěšných vystoupení uchazečky v české televizi i edukačního video-rozhovoru vedeného s předsedou britské pacientské organizace CML support. Je rovněž autorkou přiložené informační brožury CML pro pacienty a jejich rodinné příslušníky.

V závěrečném souhrnu představuje dr. Žáčková svou současnou roli národního koordinátora celostátní akademické studie HALF, mající za cíl postupným vysazením TKI

dosáhnout setrvalého přežití bez léčby u vyššího počtu k tomuto postupu indikovaných pacientů s CML.

K práci nemám žádné kritické připomínky, ale dva dotazy.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce 1. Kolik pacientů sledovaných v databázi INFINITY vyvinulo akcelerovanou fázi a kolik blastický zvrat CML a jaký byl jejich osud? 2. Kolik pacientů podstoupilo transplantaci krvetvorných buněk, z jaké indikace a s jakým výsledkem?

Závěr

Předložená práce včetně příloh dokladuje vědecky mimořádně plodné období deseti let 2010 – 2020, kdy dr. Žáčková se spolupracovníky publikovala řadu prioritních prací klinického a translačního výzkumu chronické myeloidní leukémie, poskytla velmi kvalitní lékařskou a edukační péči svým pacientům a prokázala, že je mezinárodně respektovanou vyzrálou vědeckou osobností. Habilitační práce **MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.** „Chronická myeloidní leukemie: od dlouhodobé léčby k jejímu úplnému vysazení" ***splňuje*** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Onkologie**. Doporučuji práci v předložené formě k obhajobě.

V Praze dne 21.4.2021

.....
podpis