

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská fakulta
Obor řízení	Onkologie
Uchazeč	Mgr. Martin Trbušek, Ph.D.
Pracoviště uchazeče	Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU Brno
Habilitační práce (název)	Dopad rekurentních mutací na patogenesi a léčbu chronické lymfocytární leukémie
Oponent	doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Pracoviště oponenta	Hematologicko- onkologické oddělení FN Plzeň

Text posudku

Předložená habilitační práce s názvem ***Dopad rekurentních mutací na patogenesi a léčbu chronické lymfocytární leukémie***, je koncipována jako komentovaný soubor patnácti publikací. Habilitační práce obsahuje teoretický úvod do problematiky, následovaný popisem vlastním výsledků a jejich příspěvkem k prognostické a prediktivní stratifikaci pacientů s chronickou lymfocytární leukémií a je uzavřena závěrem sumarizujícím hlavní myšlenky.

V teoretickém úvodu nastiňuje aspirant základní aspekty patogeneze CLL s odkazem na vliv B-buněčného receptoru, nádorového mikroprostředí a vnitřních genetických defektů. Následuje problematika prognostické a prediktivní stratifikace popisovaná již na základě vlastních výsledků výzkumu aspiranta a jeho spolupracovníků. Tato část je rozdělena do tří hlavních výzkumných oblastí, které jsou věnovány a) mutacím v genu TP53, (b) mutacím v genech ATM a SF3B1 a (c) testování látek s antileukemickým účinkem na buňkách CLL *in vitro*. Výsledky výzkumu jsou diskutovány v kontextu dostupných znalostí celosvětového výzkumu.

Výzkum mutací TP53 charakterizuje vztah mezi mutací TP53 a cytogenetickou delecí a jejich dopad na klinickou prognózu onemocnění a na *in vitro* chemosensitivitu nádorových lymfocytů. Podařilo se charakterizovat mutační profil genu TP53 a následně na velkém souboru pacientů podrobně analyzovat jednotlivé typy mutací v proteinu p53. Využití technologie sekvenování nové generace pak umožnilo u pacientů se selekcí mutace TP53 předchozí léčbou zachytit přítomnost mutace v podobě malých klonů již ve vzorcích před terapií. Přítomnost těchto minoritních klonů znamená riziko selekce do dominantního klonu a je spojena s horším přežitím.

Význam publikačních výstupů aspiranta k problematice TP53 mutací dokládá skutečnost, že pracoviště aspiranta se aktivně podílelo a podílí na vytváření standardů pro vyšetřování mutací TP53 v rámci Evropské společnosti pro chronickou lymfocytární leukémii (ERIC).

Analýza mutací v genech ATM a SF3B1 byla prováděna s využitím mnoha metodik včetně funkčního testování ATM resp. ATM – p53 dráhy. Bylo potvrzeno, že mutace ATM vede k dysfunkci a její přítomnost může být predikována funkčním testem. Byly přesněji popsány molekulární účinky fludarabinu a doxorubicinu při indukci proteinu ATM. Výskyt ATM mutací byl recentně analyzován u pacientů spadajících do stereotypních subsetů, s čtenějším zastoupením v agresivním subsetu #2.

Poslední oblast výzkumu dokládá význam funkčního ověřování mutační analýzy genů důležitých pro patogenезi CLL. Vedle zjišťování rozdílů v citlivosti různých genetických subtypů na cytostatika byly odhaleny i odlišné reakce na anti-CD20 monoklonální protilátky vysvětlitelné asociací rozdílné míry exprese CD20 antigenu s rekurentní genetickou abnormalitou.

Předložený soubor publikací aspiranta dokazuje jak kvalitu, tak klinický dopad jeho experimentální práce. Je přiloženo 15 prací *in extenso*, u nichž byl aspirant korespondujícím autorem nebo spoluautorem mezinárodní práce s významným příspěvkem k tématu (3 práce) a jejichž souhrnný IF dosahuje hodnoty více než 100.

Výzkum presentovaný v habilitační práci přinesl mnoho nových zajímavých poznatků a přispěl významným dílem k problematice prognostické a prediktivní stratifikace nemocných s chronickou lymfocytární leukémií. Podařilo se upřesnit metody analýzy mutace genu TP53 a využití její detekce v péči o nemocné s CLL. Byla presentována nová data o mutacích v genech ATM a SF3B1, jejichž klinický význam bude ověřován na souborech nemocných léčených různými protokoly a bude sledován jejich dopad na parametry přežití.

Nové informace, které výzkum aspiranta přináší, se pak mohou stát východiskem pro vývoj a testování nových terapeutických strategií, případně pro vývoj nových inovativních terapií pro pacienty s chronickou lymfocytární leukémií.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jak rozsáhlé vyšetření molekulárních prognostických parametrů považujete v současné době a při současných léčebných možnostech za optimální v běžné klinické praxi.
2. Jakým způsobem mohou nové poznatky o mutacích genů ATM, SF3B1 případně NOTCH1 ovlivnit doporučené postupy pro léčbu CLL, pokud jsou na takovou diskusi již dostatečně zralá data?
3. Pozorovali jste při vašich experimentech rozdíly v selekci mutace TP53 mezi různými typy chemoterapie, např. fludarabinové režimy vs. chlorambucil?

Závěr

Předložená habilitační práce i celá dosavadní vědecko-výzkumná činnost Mgr. Martina Trbuška, Ph.D. je zaměřena na aktuální a závažnou problematiku a získané poznatky představují významný přínos pro oblast molekulární diagnostiky a prognostické stratifikace chronické lymfocytární leukémie.

Habilitační práce Mgr. Martina Trbuška, Ph.D. „Dopad rekurentních mutací na patogenезi a léčbu chronické lymfocytární leukémie“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Onkologie.

V Plzni dne 26.12.2016