



## OPONENTSKÝ POSUDOK NA HABILITAČNÚ PRÁCU

**Názov práce:** Identifikácia imunofenotypových markerov s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u chronickej lymfocytovej leukémie.

**Autor:** PharmDr. Marek Šarišký, PhD.

**Pracovisko:** Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska Fakulta

**Odbor habilitačného konania:** Farmakológia

**Oponent práce:** Prof. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.

**Pracovisko oponenta:** Ústav farmakológie, JLF UK v Martine

Habilitačná práca PharmDr. Mareka Šariškého, PhD. s názvom „Identifikácia imunofenotypových markerov s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u chronickej lymfocytovej leukémie“ je zameraná na štúdium imunofenotypových markerov, ktoré by mohli mať potenciál v diagnostike, predikcii prognózy, racionalizácii terapie pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a zároveň by sa mohli stať novým cieľom pri vývoji inovatívnych protinádorových liečiv. Z uvedených cieľov vyplýva klinický význam predloženej práce, pretože zvyšujúca sa incidencia malígnych nádorových ochorení jednoznačne podporuje zmysel štúdia akýchkoľvek mechanizmov, ktoré by prispeli k skorej diagnostike a cielenej terapii.

Predložená habilitačná práca je vypracovaná na 92 stranách a obsahuje všetky predpísané časti. Formálne spracovanie predkladaného textu, spôsob pochopiteľného opisu danej problematiky, ako aj diskutované výsledky a závery jasne dokladujú pedagogické schopnosti vysvetliť zvolenú tému a vyvodiť z nej logické závery. Ciele práce sú stanovené jasne a prehľadne.

V úvode práce sa autor venuje definícii, epidemiológii, súčasnej diagnostike, aktuálnym systémom používaným na určenie štádia, prognózy ochorenia a možnostiam súčasnej liečby.

Ďalšia časť práce je zameraná na štúdium markerov, ktoré majú potenciál v diagnostike, prognóze a terapii CLL. V tejto časti sa autor venuje: problematike významných numerických chromozómových abnormalít pri CLL (delécií 6q, 11q, 13q, 17p a trizómie 12), ktoré boli stanovené pomocou interfázovej FISH; Expresii vybraných fenotypových markerov (CD73), expresii vybraných galektínov (galektín-3) na patologických CLL B bunkách a normálnych B bunkách, ktoré boli stanovené pomocou multiparametrickej prietokovej cytometrie; Expresii SLAMF receptorov a ich



intracelulárnych adaptorových proteínov SAP a EAT-2 na patologických CLL B bunkách, normálnych B, T a NK bunkách, ktoré boli taktiež stanovené pomocou multiparametrickej prietokovej cytometrie. Získané imunofenotypové dáta boli následne použité na analýzu vzťahu medzi expresiou vyššie uvedených imunofenotypových markerov a cytogenetickými, laboratórnymi nálezmi, klinickým štádiom ochorenia, odpoveďou na liečbu a celkovým prežívaním pacientov s CLL.

Uvedená časť je postavená na vlastných výsledkoch, získaných v rámci riešenia uvedenej problematiky, ktoré sú prezentované v piatich priložených prácach. Nakoľko tieto práce boli publikované v renomovaných časopisoch a prešli prísny recenzným konaním, je na mieste konštatovať ich vysokú odbornú, metodickú a výsledkovú úroveň.

Práca nie je rozsiahla, ale napriek tomu sú v nej jasne prezentované originálne výsledky, ktoré obohatia úroveň poznania v danej oblasti a zároveň majú vysoký klinický význam. Za najdôležitejšie výsledky možno považovať:

- Prognostický význam chromozómových abnormalít, predovšetkým delécií 11q a 17p. Pacienti s del17p a del11q, ale tiež trizómiou 12 vykazovali kratší čas bez liečby. Delécie 11q a 17p boli spojené s vysokou nádorovou záťažou a aktivitou ochorenia. Pacienti s deléciou 11q a trizómiou 12 vykazovali navyše horšiu odpoveď na liečbu.
- Výsledky, ktoré naznačujú že CD73 môže hrať významnú úlohu v patofyziológii CLL, pretože jeho expresia koreluje s aktivitou ochorenia a môže slúžiť ako perspektívny prognostický faktor pre predikciu celkového prežitia pacientov s CLL.
- Zistenie, že patologické CLL B bunky nadmerne exprimujú cytoplazmatický galektín-3. Expresia galektínu-3 bola signifikantne zvýšená u pacientov s deléciou 17p. Delécia 17p bola spojená s anémiou a trombocytopéniou a zvýšená expresia galektínu-3 korelovala so zníženým absolútnym počtom trombocytov.
- Imunofenotypizáciu SLAMF receptorov autori definovali ich expresiu u patologických CLL B buniek, taktiež expresiu adaptorových proteínov SAP a EAT-2 u normálnych lymfocytárnych subpopulácií. Zistili, že expresia SLAMF1/CD150, SLAMF2/CD48 a SLAMF7/CD319 bola u pacientov CLL znížená, zatiaľ čo expresia SLAMF3/CD229, SLAMF5/CD84 a SLAMF6/CD352 bola zvýšená.

Záverom habilitant zhrnul najvýznamnejšie, originálne výsledky práce do konštatovania, že spomedzi analyzovaných parametrov, delécia 17p, delécia 11q, trizómia12, zvýšená expresia CD73 a



galektínu-3 a znížená expresia SLAMF1/CD150 sú spojené s nepriaznivou prognózou u CLL. Okrem toho, antigény CD73, galektín-3, SLAMF3/CD229, SLAMF5/CD84 a SLAMF6/CD352, ktoré sú u CLL nadmerne exprimované, vykazujú možný potenciál ako ciele pre vývoj nových protinádorových liečiv pre pacientov s CLL.

Vyzdvihujem váhu dosiahnutých vedeckých výsledkov, vyzretosť habilitanta a prínos habilitačnej práce, ale mám k predloženej práci otázky a pripomienky:

- V prípade štúdia expresie CD73 je opis výsledkov štúdie trochu nezrozumiteľný: str. 34 " Naše výsledky ukazujú, že expresia CD73 je nižšia na patologických ako normálnych B-bunkách a významne koreluje so zvýšenými hladinami  $\beta$ 2-mikroglobulínu a prítomnosťou splenomegálie, čo naznačuje aktívnejšie a agresívnejšie ochorenie. Najvýznamnejší výsledok tejto štúdie je, že vysoká expresia CD73 je spojená s výrazne kratším celkovým prežívaním u pacientov s CLL..."
- V prípade štúdia expresie galektínu 3 u pacientov s CLL ste použili ako interné kontroly reziduálne normálne polyklonálne B bunky prítomné vo vzorkách pacientov s CLL. Myslíte, že by sa mohli výsledky líšiť, keby ste ako kontrolu použili B bunky získané od zdravých darcov?
- Každá kapitola venovaná novým markerom s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u CLL je zakončená vetou „Nový marker môže slúžiť ako potenciálny cieľ pre vývoj nových protinádorových liečiv“. Preto moja otázka je, či už sú k dispozícii inovatívne liečivá, monoklonové protilátky, ktoré selektívne ovplyvňujú vami sledované fenotypové markery - CD73, galaktíny alebo proteíny spojené s aktivitou SLAMF receptorov?

#### Záver:

Záverom môžem konštatovať, že PharmDr. Marek Šarišský, PhD. preukázal, že je vedecko-pedagogickou osobnosťou. Predložená habilitačná práca spĺňa podmienky pre prijatie na obhajobu, a preto odporúčam, aby bol po úspešnej habilitačnej prednáške a obhájení téz habilitačnej práce **PharmDr. Marekovi Šariškému, PhD. udelený vedecko-pedagogický titul docent** v študijnom programe habilitačného a inauguračného konania „Farmakológia“, študijnom odbore „Farmácia“, podľa kritérií Lekárskej fakulty, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach.

V Martine, 12. 04. 2024

Prof. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.