

Oponentský posudok

habilitačnej práce PharmDr. Mareka Šarišského, PhD.

„Identifikácia imunofenotypových markerov s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u chronickej lymfocytovej leukémie“

Na základe menovania dekanom UPJŠ LF, predkladám oponentský posudok na habilitačnú prácu PharmDr. Mareka Šarišského, PhD., ktorý je samostatným vedeckým pracovníkom na Ústave farmakológie UPJŠ LF, kde vypracoval svoju habilitačnú prácu na tému: “Identifikácia imunofenotypových markerov s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u chronickej lymfocytovej leukémie“, v odbore habilitačného a inauguračného konania farmakológia.

Predložená habilitačná práca je spracovaná formou súboru 5 *in extenso* publikácií (vo všetkých je dr. Šarišský korešpondenčným autorom), ktoré z celkového portfólia svojich publikovaných prác (celkovo 63 (29 s IF) s citovanosťou 666 v databázach WoS a Scopus) autor zvolil pre potreby predloženej habilitačnej práce pravdepodobne kvôli ich špecifickej a jednotnej problematike. Súbor daných prác je doplnený komentárom, ktorý vysvetľuje problematiku riešenú v rámci priložených štúdií a prezentuje ich originálne výsledky, ktoré predstavujú vlastný vedecký prínos autora v uvedenej oblasti. Oceňujem na záver zaradený súhrn najvýznamnejších originálnych výsledkov.

Cieľom predloženej habilitačnej práce bolo poskytnúť prehľad o chronickej lymfocytovej leukémii (CLL), jej diagnostike, klinickom štádiovaní, prognostikácii, súčasných možnostiach farmakologickej liečby, hodnotení liečebnej odpovede a taktiež zosumarizovať vlastné výsledky imunofenotypových analýz, zameraných na identifikáciu imunofenotypových markerov, ktoré by mohli mať potenciálny diagnostický, prognostický a terapeutický význam ako možné ciele vývoja nových protinádorových liečív.

Téma habilitačnej práce predstavuje vysoko aktuálny medicínsky problém vzhľadom na neustále sa zvyšujúcu incidenciu nádorových ochorení. Aj napriek výraznému pokroku v chápaní biológie a patofyziológie CLL a stále sa rozširujúcim terapeutickým možnostiam zostáva CLL stále nevyliciteľným ochorením. Preto sa výskum v danej oblasti sústreďuje na hľadanie a skúmanie nových diagnostických, či prognostických parametrov a terapeutických cieľov.

Cytogenetická charakteristika buniek CLL zohráva významnú úlohu pri predikcii klinického priebehu, prežívania pacientov a určovaní liečby prvej línie. V predloženej práci bola u pacientov s CLL pomocou interfázovej fluorescenčnej in situ hybridizácie analyzovaná prítomnosť chromozómových aberácií (delécii dlhého ramena chromozómu 13 (del 13q), 11 (del 11q), 6 (del 6q), krátkeho ramena chromozómu 17 (del 17p) a trizómie chromozómu 12), ktoré patria medzi najvýznamnejšie prognostické markery u CLL.

Niekoľko štúdií a následná rozsiahla analýza potvrdila, že vysoká expresia antigénu CD73 koreluje s horšou klinickou prognózou u väčšiny malignít. CD73 sa tak v súčasnosti intenzívne študuje ako nový terapeutický cieľ pre solídne nádory, jeho úloha pri CLL však zostáva nejasná.

Jedným z potenciálnych terapeutických cieľov CLL môžu byť aj SLAMF receptory. Expresné vzorce SLAMF receptorov boli najkomplexnejšie charakterizované práve u CLL. Niektoré receptory SLAMF majú prognostický význam a niektoré môžu predstavovať perspektívne terapeutické ciele.

Expresia alebo overexpresia galektínov v nádorových bunkách môže byť považovaná za znak malígnej progresie nádoru, vďaka čomu sú galektíny považované za potenciálne biomarkery nádorových buniek. Zníženie expresie galektínov alebo potlačenie ich biologickej funkcie za pomoci selektívnych prírodných alebo syntetických inhibítorov, môže predstavovať novú terapeutickú stratégiu. Inhibítory galektínov sa preto javia ako potenciálne protinádorové a antimetastatické látky.

V predloženej práci bola na patologických CLL B bunkách a normálnych B bunkách pomocou multiparametrickej prietokovej cytometrie analyzovaná expresia vybraných imunofenotypových markerov (antigénu CD73), galektínov (galektín-3) a SLAMF receptorov a ich intracelulárnych adaptorových proteínov SAP a EAT-2, ktoré boli analyzované aj na normálnych T a NK bunkách.

Všetky získané údaje boli korelované s klinicko-biologickými charakteristikami pacientov, etablovanými prognostickými faktormi, klinickým štádiom, odpoveďou na liečbu, intervalom bez liečby a celkovým prežívaním pacientov s CLL.

Z dosiahnutých originálnych výsledkov možno spomenúť azda len najvýznamnejšie: Potvrdenie prítomnosti del 11q, del 17p, trizómie 12, zvýšenej expresie CD73 a galektínu-3, zníženej expresie SLAMF1/CD150 ako významných parametrov spojených s nepriaznivou prognózou u CLL a potenciálne využitie nadmernej expresie antigénu CD73, galektínu-3, SLAMF3/CD229, SLAMF5/CD84 a SLAMF6/CD352 ako možných terapeutických cieľov pre vývoj nových protinádorových liečiv pre pacientov s CLL.

Získané výsledky boli publikované v renomovaných vedeckých časopisoch a o akceptácii prezentovaných výsledkov medzinárodnou komunitou svedčí vysoký počet citácií (666) registrovaných v databázach WoS a Scopus. Predložená habilitačná práca dokumentuje vedecko-výskumnú erudíciu autora a tiež jeho schopnosť uplatňovania a zavádzania najnovších relevantných metód do klinickej farmakológie, čo prispieva k rozvoju vedného odboru.

Práca je aj po formálnej stránke na dobrej úrovni. Nízky percentuálny prekryv z protokolu originality potvrdzuje, že predložená práca je originálnym a vlastným dielom predkladateľa. Vzhľadom na to, že priložené práce prešli recenzným konaním a boli prijaté vedeckou komunitou (o čom svedčí citačný ohlas) nemám zásadné pripomienky. Azda len pripomienka ohľadom nie stále správneho označovania cytogenetických abnormalít (nesprávne označenie trizómie 12 ako tri12, či opakované zaradzovanie delécie medzi numerické chromozómové abnormality). K predloženej habilitačnej práci mám nasledujúce otázky:

1. Okrem analyzovaných parametrov medzi klinicky najvýznamnejšie prognostické parametre u CLL patria i absencia mutácií vo variabilnej oblasti ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV) ako aj vysoká expresia ZAP-70 (zeta-asociovaný proteín 70) a CD38. Boli aj tieto parametre predmetom vašich analýz a ak nie prečo?
2. Funkcia galektínu-3 (Gal-3) závisí od jeho subcelulárneho umiestnenia. Intracelulárny Gal-3 pôsobí ako antiapoptotický faktor, zatiaľ čo jeho extracelulárna forma pôsobí hlavne ako proapoptotický faktor. Vo vašej práci ste študovali expresiu intracelulárneho Gal-3. Vzhľadom na doteraz nejasný klinický význam solubilného Gal-3 pri CLL nevažovali ste i o analýze prognostickej hodnoty plazmatickej hladiny Gal-3?

Záver

Predložená habilitačná práca PharmDr. Mareka Šarišského, PhD. na tému „Identifikácia imunofenotypových markerov s potenciálnym diagnostickým, prognostickým a terapeutickým významom u chronickej lymfocytovej leukémie“ spĺňa požadované kritériá kladené na tento druh vedeckých prác, a preto **odporúčam** príslušnej habilitačnej komisii jej prijatie pre habilitačné konanie a po úspešnej obhajobe, v zmysle vyhlášky č. 246/2019 Z.z. Ministerstva školstva SR o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor, udelenie vedecko-pedagogického titulu **docent** v odbore habilitačného a inauguračného konania **farmakológia**.