



Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Pavla Otáhala PhD. na téma:

„Geneticky modifikované T lymfocyty pomocí chimérických antigenních receptorů v léčbě hematologických malignit“

Předložená práce je shrnutím dlouhodobé systematické vědecké práce autora na poli vývoje CAR T-lymfocytů.

Habilitační práce se skládá:

1) z teoretického úvodu, který shrnuje současný stav poznání v oblasti vývoje a klinického použití CAR T-lymfocytů se zaměřením a na výhody a nevýhody jednotlivých postupů výroby

2) z analýzy prvních zkušeností s podáním vlastních CD19 CAR T-lymfocytů v rámci klinické studie a zkušeností s imunomonitoringem pacientů léčených komerčními CART přípravky

3) ze souboru 5 příloh – odborných prací autora s impakt faktorem publikovaných v období od roku 2015 do roku 2023

Teoretický úvod a analýza prvních zkušeností s podáním vlastních CD19 CAR T-lymfocytů jsou napsány na 31 stranách, práci doplňuje 7 obrázků a přehled použité literatury (citováno je 65 prací).

Teoretický úvod shrnuje současné poznatky o principech fungování léčby CAR T-lymfocyty. V další části se autor zabývá problémy terapie CAR T-lymfocyty a jejich řešením u jednotlivých typů akutních leukémií: B-ALL, AML a T-ALL. Popsány jsou jak výhody a nevýhody využití jednotlivých antigenů, tak i CAR konstruktů a jejich vliv na toxicitu a účinnost léčby.

Analýza souboru 32 pacientů s ALL/NHL, kteří byli monitoráni po podání komerčního přípravku, shrnuje faktory, které mají vliv na klinickou odpověď. Nebyl pozorován vliv imunofenotypu, naopak nejdůležitější faktorem byla míra expanze CAR T-lymfocytů. Analýza prvních zkušeností s podáním vlastních akademických CD19 CAR T-lymfocytů u pacientů s ALL/NHL zahrnuje sice pouze 5 pacientů, avšak je výsledkem dlouhého a náročného procesu při hledání optimální technologie a schválení vlastní klinické studie v Ústavu hematologie a krevní transfúze, která je zatím první a jedinou CART klinickou studií iniciovanou v ČR.

V 5 přílohách představuje autor vlastní publikace, z nich u 1 je první autor, u 4 je senior autor. Všechny práce jsou publikované v prestižních mezinárodních časopisech s IF.

Habilitační práce autora je věnovaná nové metodě léčby hematologických malignit CAR T-lymfocyty. Autor má v této problematice velmi široké experimentální i klinické zkušenosti a zásadním způsobem se podílel na monitoraci a rozšíření této léčebné metody v ČR.

K práci mám následující otázky:

Otázky:

1. V souboru 32 pacientů, kteří byli monitorováni po podání CAR T-lymfocytů, jste pozorovali, že nejdůležitějším faktorem pro odpověď na léčbu je jejich detekovatelná expanze po podání. Je možné predikovat u konkrétního pacienta tuto expanzi event., jak ji navodit?
2. Pracovali jste s transpozonovou technologií při výrobě CAR T-lymfocytů, přičemž většina komerčních produktů využívá lentivirovou technologii. Předpokládáte, že vzhledem k výhodám transpozonové technologie je to pro budoucnost ta, která začne převažovat?

Závěr: Předložená habilitační práce MUDr. Pavla Otáhal PhD. splňuje všechny požadavky kladené na habilitační práci. Práce přináší nové poznatky a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů, práce je originální, je adekvátně zpracována. Dr. Otáhal prokázal hluboké teoretické znalosti v oblasti technologie a léčebného využití CAR T-lymfocytů. Dokázal aplikovat tyto znalosti při vývoji vlastních akademických CD19 CAR T-lymfocytů až do stádia schválené klinické studie se zařazením prvních pacientů. Jeho práce významným způsobem přispívá

k monitoraci tohoto léčebného přístupu pro pacienty v ČR a k rozšíření léčebných možností pro pacienty, pro které nejsou dostupné komerční produkty.

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Praze 30.10.2023

Doc. MUDr. Lucie Šrámková PhD.

Klinika dětské hematologie a onkologie, LF UK a FN Motol

V úvalu 84, Praha 5-Motol, 15006

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta
Klinika dětské hematologie a onkologie (1)
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208