

V Brně, 20. 10. 2023

**Oponentský posudek na habilitační práci****Název práce:** Geneticky modifikované T lymfocyty pomocí chimérických antigenních receptorů v léčbě hematologických malignit**Autor práce:** MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.**Pracoviště:** Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT), I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Předložená habilitační práce o využití T lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) v léčbě hematologických malignit začíná teoretickým úvodem popisujícím základní společnou strukturu a historii vývoje CAR-T a dále uvádí aktuálně dostupné komerční přípravky CAR-T pro léčbu B lymfocytárních malignit. Další teoretická část se věnuje možnému rozšíření této léčebné metody u akutní myeloidní leukemie a T buněčných lymfomů a leukemií a různým experimentálním přístupům pro zvýšení účinnosti nebo bezpečnosti léčby CAR-T.

Experimentální část poměrně stručně shrnuje dosavadní výsledky (resp. spíše soubor kazuistik) klinické studie s vlastním přípravkem „UHKT CAR19“ vyrobeným přímo v ÚHKT pro tři pacienty s relabovanou nebo refrakterní akutní B lymfoblastickou leukemií a jednoho pacienta s refrakterním folikulárním lymfomem. Všichni čtyři tito nemocní dosáhli kompletní remise s minimálními nežádoucími účinky, což je vzhledem k jejich výrazné předlécenosti opravdu velký klinický úspěch, byť remise u tří z nich netrvaly déle než rok. Nicméně, ilustrační obrázky nejsou přeloženy do češtiny a čitelnost popisků grafů je nízká. K další odborné diskusi by jistě byla popisovaná dlouhodobá perzistence CAR-T lymfocytů, jejichž zastoupení se často pohybuje ve stejných řádech jako u vstupní negativní kontroly.

Druhá experimentální část komentuje publikaci č. 1 (v mezidobí byla již vydána tiskem), hodnotící vliv odebraných T lymfocytů pro komerční CAR-T přípravek Kymriah na výsledky léčby. Práce je metodicky velmi zajímavě pojata a zodpovídá (alespoň částečně) důležitou otázku, zda mají větší význam vlastnosti odebraných T lymfocytů, nebo složení vyrobeného CAR-T produktu, přestože se ve výsledku zdá, že nejzásadnější vliv má stav základního onemocnění a samotného pacienta. Zajímavá je zajisté také úvaha, co se s CAR-T buňkami děje, pokud je nedokážeme detekovat v periferní krvi, a kde se v takovém případě mohou nacházet.

Třetí experimentální část komentuje zásadní originální publikace č. 2-5, kde byl habilitant prvním nebo seniorním autorem a které vyšly v renomovaných impaktovaných časopisech z 1. kvartilu oboru, což je již samo o sobě důkazem jejich kvality. Týkají se postupného rozvíjení a zdokonalování produkce CAR-T lymfocytů za pomoci transpozonových vektorů a různých cytokinů. Je opravdu velkým úspěchem dlouhodobého a vytrvalého úsilí habilitanta a jeho pracovního a spoluautorského kolektivu, že se podařilo v lokálních podmínkách zavést skutečně použitelnou produkci vlastních CAR-T lymfocytů v klinické studii, a to i přes všechny zmiňované dílčí neúspěchy a překážky, navíc ve výrazné kompetici s neustále rozšiřovanými indikacemi a dostupností preparátů komerčních, což výrazně omezuje reálné využití této experimentální léčby v praxi.

Po formální stránce lze k habilitační práci snad mít jedinou větší výtka týkající se typografické a jazykové úpravy, kdy se u písma střídá jeho typ (patkový – bezpatkový) nebo dokonce i barva (černá – šedá), objevují se zdvojené mezery mezi slovy, více než ojedinělé pravopisné chyby (např. \*standart, chybějící čárky u vět vedlejších) a odkazy na neexistující obrázky (str. 17) nebo tabulky (str. 20).

Závěrem lze říci, že rozsah práce a dokumentace je naprosto dostačující, stejně tak adekvátní je zpracování tématu a použité metody a postupy. Docílené výsledky, měření a pozorování jsou kvalitní a originální. Zejména výstupy této habilitační práce aplikovatelné v reálné klinické praxi českého zdravotnictví jsou zcela jedinečné.

**Otázky**, které bych rád habilitantovi položil v případné diskusi při obhajobě:

- 1) Jak byl navržen konstrukt receptoru CAR pro produkt CAR19, CAR123, případně další, které jsou v plánu?
- 2) Jaká je současná produkční kapacita výrobní laboratoře ÚHKT a jaké jsou přibližné náklady na výrobu CAR-T pro jednoho pacienta?
- 3) Kde vidí autor budoucnost buněčné terapie v následujících 10 letech a kde bude naopak její aplikace nejspíše velmi obtížná nebo dokonce nemožná?

**Stanovisko** vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce: práce nejen potvrzuje a rozšiřuje dřívější pozorování jiných autorů, ale také přináší nové významné vědecké poznatky.

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

**Datum vypracování oponentského posudku:** 20. 10. 2023

**Oponent: MUDr. František Folber, Ph.D.**

Pracoviště: Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF Masarykovy univerzity

Kontaktní adresa: Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, Brno, 625 00

E-mail: folber.frantisek@fnbrno.cz