

Doc. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.
Proděkan pro vědeckou činnost
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Věc: Posudek habilitační práce Mgr. Kateřiny Machové Polákové, Ph.D. Molekulární genetiky v diagnostice a výzkumu chronické myeloidní leukémie

Vážený pane proděkane,

dovoluji si Vám poslat posudek výše uvedené habilitační práce.

Posudek:

Předložená práce Mgr. Kateřiny Machové Polákové, Ph.D. se věnuje molekulární biologii chronické myeloidní leukémie (CML), především molekulární podstatě rezistence na tyrozinkinázové inhibitory (TKI), cílení na kmenovou buňku a významu molekulárně genetického monitorování v průběhu léčby CML.

Habilitační práce je strukturována do tří částí. V první části je popisována role mutací fúzního genu *BCR-ABL1* (včetně minoritních mutací) v rozvoji rezistence na TKI a farmakogenetických faktorů vedoucích k rezistenci (polymorfismy v promotorových oblastech genů transmembránových proteinů). Další část pojednává o kmenové buňce a terapeutickém cílení na tuto buňku a mikroRNA specifických pro CML. V rámci výzkumu molekulárně genetického monitorování zbytkové nemoci u CML se Mgr. Machová Poláková, Ph.D. věnuje standardizaci tohoto monitorování.

Uvedená problematika je předložena na 54 stranách habilitační práce a ve 13 přílohách, které tvoří publikace, u nichž je Mgr. Machová Poláková, Ph.D. autorkou (8 prací, kde je první autorkou či „senior“ autorkou) nebo spoluautorkou. Jde tedy v podstatě o komentovaný soubor prací.

Všechny předložené publikace byly uveřejněny v časopisech s „impact“ faktorem. Z předložených publikací, u nichž je Mgr. Machová Poláková, Ph.D. první autorkou bych zmínil práci *Constant BCR-ABL transkript level $\geq 0.1\%$ (IS) in patients with CML responding to imatinib with complete cytogenetic remission may indicate mutation analysis* (Exp. Hematol. 2010) a práci *Next-generation deep sequencing improves detection of BCR-ABL1 kinase domain mutations emerging under tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia patients in chronic phase* (J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2015). Z ostatní článků je třeba zmínit spoluautorství Mgr. Machové Polákové, Ph.D. na mezinárodních laboratorních doporučeních pro skórování hlubokých molekulárních odpovědí při léčbě CML (*Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia*; Leukemia 2015).

Po stránce formální hodnotím práci, jako přehlednou, logicky uspořádanou a srozumitelně napsanou. Pro větší přehlednost bych ale upřednostnil zařazení publikací do vlastního textu habilitačního spisu do míst, která o dané problematice pojednávají. Orientace v publikacích v přílohách je podle mne pro čtenáře o něco méně komfortní. Z formálních nedostatků bych

upozornil na jedinou věc, a tou je psaní názvů genů. Ty by měly být psány kurzívou, aby je bylo možné odlišit od proteinů.

Předložený habilitační spis každopádně přináší velice kvalitními znalostmi podložený přehled problematiky molekulární biologie CML.

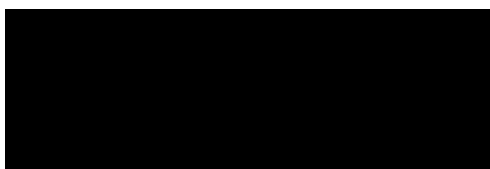
Musím rovněž poznamenat, že Mgr. Kateřinu Machovou Polákovou, Ph.D. znám osobně již několik let jako pracovitou a erudovanou odbornici na oblast molekulární biologie CML. To, že se dané problematice věnuje dlouhodobě a systematicky je patrné z její habilitační práce. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D. je respektovaná v české i zahraniční odborné komunitě.

Na Mgr. Kateřinu Machovou Polákovou, Ph.D. mám tyto otázky, které se vztahují k tématu její habilitační práce:

- 1) Jak je v práci uvedeno, přítomnost mutací v kinázové doméně *BCR-ABL1* je jedním z častých faktorů rezistence na TKI. Jsou tyto mutace přítomné u pacientů už před zahájením léčby, nebo se objevují výhradně až po zahájení léčby? V práci jsou zmiňovány minoritní klony mutací *BCR-ABL1*. Existuje u CML obecně přijímaná definice minoritního mutovaného klonu a mají neexpandující minoritní klony nějaký zásadní klinický význam?
- 2) Fúzní gen *BCR-ABL1* je přítomen nejen u CML, ale i u pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ ALL). Jaké jsou rozdíly tohoto fúzního genu u obou nemocí a jaké další molekulární mechanismy se podílí na rozvoji buď CML nebo Ph+ ALL. Byly popsány nějaké zásadní molekulárně genetické rozdíly mezi Ph+ ALL a lymfoblastickým zvratem CML?
- 3) Lez předpokládat, že vyšetření jednonukleotidových polymorfismů v transmembránových proteinech ABL a SLC bude mít někdy dopad do běžné klinické praxe?
- 4) Příbuzní pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi mají vyšší riziko rozvoje myeloproliferace ve srovnání s ostatní populací. Na druhou stranu se zdá, že pro CML to neplatí a příbuzní pacientů s CML vyšší riziko rozvoje CML nemají. Je pro tento fakt nějaké molekulárně biologické vysvětlení?

Na základě předložené práce, odborné erudice Mgr. Kateřiny Machové Polákové, Ph.D. i osobní znalosti jejích odborných kvalit **doporučuji** přijetí habilitační práce jako podklad pro habilitační řízení a na jejím základě **doporučuji** jmenovat Mgr. Kateřinu Machovou Polákovou, Ph.D. docentkou v oboru Lékařská biologie a genetika.

V Brně dne 8. 12. 2018



prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.