

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Palackého

Fakulta

Habilitační obor

Přírodovědecká

Analytická chemie

Uchazeč

RNDr. David Friedecký, Ph.D.

Habilitační práce

Hmotnostní spektrometrie pro monitorování a studium chronické myeloidní leukémie

Oponent

Pracoviště

Prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Text posudku

Habilitační práce je řešena jako komentovaný soubor vlastních, již publikovaných, prací habilitanta na poli hmotnostní spektrometrie a jejího využití při terapeutickém monitorování léčiv (TDM) používaných v léčba chronické myeloidní leukémie (CML). Kromě úvodu do problematiky chronické myeloidní leukémie (Kapitola 1) a hmotnostní spektrometrie (Kapitola 2) je práce členěna do tří oddílů, které pokrývají jednotlivé oblasti autorova výzkumu. Předložená práce má 62 stránek textu plus přílohy (plné verze manuskriptů).

Přílohy obsahují celkem 9 publikací vztahujících se k tématu. Jedna z publikací je přehledným článkem, jedna case reportem a v jednom případě se jedná o manuskript zaslaný k recenznímu řízení. V ostatních případech jde o původní práce. Až na jedinou výjimku se jedná o manuskripty v časopisech s impact faktorem (IF), kde u 2 z nich je habilitant prvním autorem.

Práce se zabývá velmi aktuální, klinicky závažnou a dosud stále diskutovanou problematikou - problematikou monitorování koncentrací tyrosinkinázových inhibitorů a jejich metabolitů u nemocných s CML, respektive metabolickým profilováním nemocných s CML.

Kapitola 3 je věnována výzkumu habilitanta na poli TDM tyrosinkinázových inhibitorů (TKI) u nemocných s CML. Jsou v ní podrobně popsány metodiky a postupy použité při tomto monitoringu, včetně optimalizačních kroků, které byly týmem autora vyvinuty a uvedeny do praxe. Součástí je také stručná informace o klinickém dopadu tohoto monitorování. Detailně pak zavedené metody, jejich optimalizace, výsledky měření a klinický dopad popisují příložené původní práce publikované v časopisech s IF – Příloha 2, 4, 5 a 7. Hlavním přínosem je významné zpřesnění/ zvýšení sensitivity a zkrácení doby trvání vyšetření jednoho

vzorku. Jak však uvádí sám habilitant a jak je prezentováno v publikaci, která je přílohou 4, nekoreluje bohužel naměřené výsledky plazmatických koncentrací s léčebnou odpovědí nemocných s CML. Tento fakt je v protikladu s dalšími publikacemi, které vedly k rozšíření TDM u těchto pacientů. K identickým „negativním“ výsledkům však v minulosti dospělo i několik dalších týmů (včetně pracovišť z ČR).

Kapitola 4 je věnována detailnímu studiu identifikace metabolitů imatinibu v plazmě nemocných s CML. Rozsáhlá analýza vedla k sestrojení schématu metabolizace imatinibu in vivo a identifikaci možných významných rozdílů v zastoupení jednotlivých metabolitů mezi nemocnými. Výsledky pak byly detailně publikovány v manuskriptu v časopise s IF, který je Přílohou 6 a jsou základem pro plánovaný projekt, který bude sledovat vztah mezi plazmatickými hladinami metabolitů imatinibu a léčebnou efektivitou resp. toxicitou tohoto TKI.

Další část práce se věnuje metabolomickému profilování nemocných s CML. Cílená metabolomická analýza založená na LC/MS ve vzorcích plazmy a leukocytů byla provedena u velkého počtu pacientů s CML v různých fázích nemoci a s různým typem léčby. Výsledky této analýzy (připravené k publikaci v časopisu s IF a přiložené jako Příloha 8) ukázaly jasný rozdíl v metabolomickém profilu nemocných bez léčby TKI a nemocných léčených TKI. Stejně tak byl prokázán rozdíl v metabolomickém profilu nemocných léčených TKI, kteří odpovídali či naopak byli rezistentní na terapii.

Předložená práce a výsledky výzkumu habilitanta ve formě publikací v časopisech s IF jsou v českém prostředí jedinečné, významné a dle WOS hojně citované zahraničními autory.

Dotazy oponenta

1. Jaké je reálné používání TDM jednotlivých TKI na kooperujícím hematologickém pracovišti? Ovlivňují vydané naměřené hodnoty skutečně reálné klinické rozhodování (např. změna v dávkování, změna v typu TKI?).
2. Jestliže TDM celkového plazmatického imatinibu nebylo spojeno s vlivem na léčebnou odpověď nebo toxicitu, lze vůbec předpokládat, že tato korelace bude nalezena při monitorování koncentrací jednotlivých metabolitů imatinibu?
3. Přestože výsledky metabolomického profilování ukazují rozdíly mezi respondery a non-respondery na léčbu TKI je robustnost výsledků taková, že mohou nějakou reálně významnou měrou doplnit tak robustní markery jako cytogenetická (ev. molekulární) odpověď? Pokud ano, tak jak?

Závěr

Doporučuji vědecké radě Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, aby přijala habilitační práce RNDr. David Friedeckého, Ph.D k obhajobě.

