



Oponentský posudek habilitační práce

Uchazeč: MUDr. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.

LF MU Brno

Molekulární patogeneze B buněčných malignit a úloha microRNA v jejich biologii

Habilitační práce, 2014

Oponent: doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.

Pracoviště: Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je nejčastější leukémie dospělé populace. CLL má velmi variabilní klinický průběh a prognózu odpovědi na léčbu; habilitační práce Dr. Mráze se věnuje molekulární patogenezi CLL právě v kontextu její heterogenity a různé klinické odpovědi pacientů na protinádorovou terapii.

Předložená habilitační práce Dr. Mráze na téma: „Molekulární patogeneze B buněčných malignit a úloha microRNA v jejich biologii“ má formu komentovaného souboru 16 publikací uchazeče, které byly zveřejněny v letech 2009-2014 (z toho dvě práce byly v době odevzdání habilitační práce v tisku, dnes jsou již publikovány), dalších 14 publikací, které jsou součástí habilitační práce, má charakter přehledových článků (příp. se jedná o kapitoly z knih). Většina prací byla publikována v časopisech s vysokým impakt faktorem a je zřejmé, že prošla kvalifikovaným náročným recenzním řízením. Z celkového počtu 16 původních vědeckých publikací je Dr. M. Mráz 8 x prvním autorem; ze 14 přehledových prací je 7 x prvním autorem.

Samotný komentář k souboru publikací má 34 stran, včetně souhrnu, úvodu, komentářů, seznamu příloh a seznamu literatury. V úvodu podává autor stručný přehled současných poznatků o molekulární patogenezi CLL, včetně hodnocení role signalizace B-buněčného receptoru a microRNA v patogenezi CLL. Problematika je to mimořádně aktuální; úloze microRNA v dysfunkci signalizace u nádorových buněk stejně jako úloze microRNA v odpovědi na léčbu a v prognóze nádorových



chorob je v posledních letech věnována mimořádná pozornost. Důležité jsou v tomto směru i metodické přístupy analýzy a kvantifikace microRNA, diagnostický význam exprese microRNA a výzkum těchto molekul jako možný terapeutický cíl. U CLL je neméně významná i funkční charakterizace mutovaných signálních molekul účastnících se odpovědi na poškozenou DNA. Těmto směrům výzkumu jsou věnovány i publikace obsažené v habilitační práci Dr. Mráze.

Formální uspořádání práce, formální připomínky:

Formální uspořádání práce považuji za zdařilé a logické, snad s jedinou výjimkou, a tou je zařazení některých obecných přehledových prací resp. kapitol z učebnic, jako je příloha 21, kapitola z knihy nazvaná „Genová terapie u hematologických onemocnění“, příp. příloha 18, kapitola ze zahraniční knihy nazvaná „miRNA in Embryonic Stem Cells“. Proč byly tyto kapitoly zařazeny do habilitační práce věnované patogenezi CLL mi není jasné.

Otázky oponenta:

1. Na str. 24 Úvodu se zmiňujete o aktivaci p38 kinázy u CLL. p38 MAPK představuje jednu z klíčových drah pro přežití B-CLL buněk. Zdá se na základě několika studií, že přestože je tato dráha spojována s apoptózou u různých typů nádorů, u CLL podporuje přežití B-buněk. Můžete se vyjádřit k molekulární podstatě této regulace u B-CLL?
2. V několika příložených publikacích popisujete genetické i funkční eseje na evaluaci aktivace signálních drah odpovědi na poškozenou DNA u CLL. Který přístup byste doporučil pro klinicky orientovanou laboratoř hemato-onkologické kliniky pro ověření (predikci) citlivosti a/nebo rezistence CLL na léčbu vyžadující funkčnost ATM/p53 dráhy?
3. Za cennou považuji mj. práci o roli miR-650 v biologii B-CLL buněk. Na základě bioinformatické analýzy i experimentálně jste prokázali, že jedním z cílů této microRNA v B-lymfocytech je CDK1. Testovali jste hladinu CDK1 přímo u patientských vzorků? Jaká je vůbec úroveň exprese CDK1 u B-CLL? Prokázali jste vztah mezi miR-650 a CDK1



hladinami přímo u B-CLL pacientů, u nichž dochází k využití subgenů V2 pro lehký řetězec v porovnání se vzorky nemocných, u nichž dochází k využití jiné rodiny V subgenů?

Celkové hodnocení:

Vědecká práce Dr. Mráze se vyznačuje promyšlenou koncepcí. Oceňuji především ucelenou hypotézu a jasné vědecké otázky, které se Dr. Mráz snaží zodpovědět. V tomto směru - ale i z pohledu úspěšnosti zodpovídání kladených vědeckých otázek - je práce Dr. Mráze mimořádná, nejen na národním, ale i na mezinárodním poli. Dr. Mráz má reálné vědecké kontribuce v oblasti odhalování molekulární patogeneze CLL a zvláště v úloze microRNA v tomto procesu. Z citovanosti publikací Dr. Mráze je zřejmý ohlas jeho práce i v mezinárodní vědecké komunitě.

Závěr:

Předložená habilitační práce splňuje plně nároky na tento stupeň vědecké kvalifikace. Práci doporučuji přijmout v rámci habilitačního řízení jako podklad k její obhajobě. Vědecký i klinický přínos práce je významný. Práce svým rozsahem a obsahem odpovídá podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.) nárokům kladeným na habilitační práci. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent Dr. Marku Mrázovi, Ph.D. pro obor Onkologie.

V Olomouci 30. 4. 2015

Doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.
Ústav biologie LF UP
Olomouc