

Oponentský posudok habilitačnej práce
“Identifikácia nových biomarkerov testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek“,
ktorú predložila **MUDr. Zuzana Čierna, PhD.**,
odborná asistentka Ústavu patologickej anatómie LF UK a UNB v Bratislave,
študijný odbor **patologická anatómia a súdne lekárstvo**.

Posudok som vypracoval na základe menovania do funkcie oponenta habilitačnej práce dekanom Lekárskej fakulty UK v Bratislave prof. MUDr. Jurajom Šteňom, DrSc.

Aktuálnosť zvolenej témy

I keď nádory semenníkov patria medzi zriedkavé nádorové ochorenia, tvoria významný podiel diagnostikovaných malignít u mužov vo veku od 15 – 35 rokov. V tejto vekovej skupine sú najčastejším zhubných ochorením, preto predstavujú závažný spoločenský a sociálno-ekonomický problém. Vysoký podiel nádorov semenníkov je liečiteľných chemo- a rádioterapiou, avšak okolo 10% pacientov je rezistentných na liečbu a následne umiera. Preto identifikácia nových biomarkerov, ktoré majú potenciál využitia v prognóze ochorenia, alebo ako cieľovej štruktúry pre nasmerovanú liečbu, predstavuje príklad vysoko aktuálnej témy v onkologickom výskume.

Zvolené metódy spracovania

Predložená práca je spracovaná formou teoretického úvodu, ktorý podáva súčasný stav problematiky, charakterizáciou vstupných a vylučujúcich kritérií pre zaradenie pacientov do štúdie a výpočtom proteínových znakov v imunohistochemickej analýze nádorového a nenádorového tkaniva pre následnú koreláciu s klinicko-patologickými charakteristikami a prežívaním pacientov. Súčasťou práce je 8 reprintov publikovaných článkov, kde je predkladateľka prvou autorkou na 2 prácach a so zdieľaním prvoautorstva na 4 prácach, ktoré sú uverejnené v časopisoch zaradených podľa citovanosti v prvom alebo druhom kvartile, pričom v dvoch prípadoch sú v skupine Tier10, resp Tier1 v danom vednom odbore. Nasleduje diskusia s hodnotením dosiahnutých výsledkov v kapitole Súhrn a perspektívy a záverečné zhrnutie v rozsahu jednej strany. Zoznam citovanej literatúry je v abecednom poradí s odhadom viac ako 150 citovaných zdrojov. Predložená práca je spracovaná dôsledne, s množstvom detailov, so zdôraznením významu získaných poznatkov v kontexte súčasného poznania, a tak priložené publikácie nie sú jediným zdrojom poznatkov, ktoré musí čitateľ prečítať, aby získal obraz o problematike dizertačného spisu, ale cenným zdrojom poznatkov nad jeho rámec, napríklad o spektre použitých analýz.

Dosiahnuté výsledky práce; nové poznatky

Medzi významné výsledky v predloženej práci patrí stanovenie expresie proteínov zahrnutých v mechanizmoch opravy DNA poškodenia ako sú PARP1/2, ERCC1a, XPF, XPA, ktorá bola zvýšená v germinatívnych nádoroch v porovnaní s nenádorovým tkanivom a možnej aplikácii liečebného postupu s využitím syntetickej letality. Ďalším je zvýšená expresia fibrilínu v germinatívnych neopláziach in situ, čo naznačuje na jeho možný význam v počiatočnej fáze malignej transformácie. Toto pozorovanie bolo podkladom na začatie klinických štúdií na NOÚ. Kombinovaná prognostická hodnota PDL1 expresie a počtu tumor infiltrujúcich lymfocytov identifikovala štyri skupiny pacientov s ohľadom prežívanie bez progresie a celkového

prežívania. Doplnenie analýzy o systémový imunitno-zápalový index viedlo k identifikácii troch skupín pacientov z hľadiska PFS a OS. Prítomnosť PD-L1 znaku na tumor infiltrujúcich lymfocytoch je nový prognostický znak primárnych testikulárnych germinatívnych nádorov a možnou cieľovou štruktúrou v ich terapii. Analýza ďalšieho znaku zahrnutého vo Wnt signalizácii odhalila pozitívnu koreláciu expresie β -katenínu s PD-L1 expresiou v nádoroch, pričom so znakom SII (systémový imunitno-zápalový index) bola negatívna korelácia. Expresia hypoxického markera CA IX nekorelovala s klinicko-patologickými charakteristikami, avšak pacienti s nádormi, ktoré boli negatívne mali prežívanie bez progresie ochorenia lepšie v porovnaní s pacientami s pozitívitou nádorov na CA IX znak. Sérové hladiny CA IX korelovali s expresiou znaku v nádoroch, bez prognostickej hodnoty pre pacienta. Kvalitná molekulárna charakterizácia nádorov a vysoká miera korelácia expresie s klinicko-patologickými charakteristikami je dobrým východiskom pre použitie najnovších genetických analýz.

Prínos pre ďalší rozvoj vedy

Identifikácia markerov s potenciálom odlišiť rezistentnú podskupinu nádorov môže zásadným spôsobom zmeniť manažment pacientov s testikulárnymi germinatívnymi nádormi s následným znížením mortality. Autorka v časti Súhrn a perspektívy diskutuje význam aj iných znakov v súvislosti s rezistenciou na liečbu, ako je napríklad enzýmová superrodina aldehyd dehydrogenáz. Kapitole však dominuje problematika epigenetickej regulácie, ktorá v dôsledku patologickej zmeny vedie k rozmanitým odlišnostiam nádorovej masy od zdravého tkaniva. Táto časť jasne dokladuje široký rozhľad v problematike, naznačuje ďalšie smery výskumu v súlade s trendami cieľenej personalizovanej medicíny.

Záver

Predložená práca dokladuje schopnosť autorky analyzovať dosiahnuté výsledky, zhodnotiť súvislosti a predložiť syntézu poznatkov v kontexte súčasného poznania. Habilitačná práca spĺňa požiadavky kladené na tento typ písomného výstupu a preto ju odporúčam prijať ako podklad k habilitačnému konaniu a po jej úspešnej obhajobe udeliť titul docent v študijnom odbore patologická anatómia a súdne lekárstvo.

K práci mám nasledujúce otázky:

V najnovšej práci o β -kateníne naznačujete na základe IPA analýzy na zmeny v diferenciácii B lymfocytov. Vyskytuje sa tento jav v analyzovanej kohorte pacientov?

V záverečnej časti práce primárne diskutujete zmeny v expresii miRNA. Predpokladáte, že k nim dochádza vplyvom metylačných zmien v ich promótoroch alebo zmenenou expresiou lncRNA?

V Bratislave 11. 4. 2019


RNDr. Ján Sedlák, DrSc.