



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**



**Ústav patologickej anatómie a
Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby JLF UK
a Univerzitnej nemocnice Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin,
prednosta: prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.
e-mail: pana@jfmed.uniba.sk**

**Oponentský posudok
na habilitačnú prácu MUDr. Zuzany Čiernej, PhD.,
odbornej asistentky Ústavu patologickej anatómie LF UK a UN v Bratislave,
„Identifikácia nových biomarkerov testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek“,
Bratislava 2018**

Na základe menovania dekanom LF UK v Bratislave prof. MUDr. J. Šteňom, DrSc. predkladám nasledovný posudok:

Autorkou zvolená téma habilitačnej práce je, ako píše sama autorka, súčasťou komplexného translačného projektu pod gesciou prof. Mega z NOÚ v Bratislave, ktorý je riešený aj v spolupráci s kolektívom Dr. Dr. Chovanca z SAV v Bratislave a s patológmi dvoch bratislavských pracovísk - z Ústavu patologickej anatómie LF UK a UNB a Ústavu patológie OÚSA v Bratislave. Práca dr. Čiernej sa tak mohla oprieť o kvalitných vedcov z NOÚ a SAV a rovnako aj o kvalitu jej domáceho „mikroprostredia“, bratislavského univerzitného ústavu patológie, kde pracovala pod vedením prof. Danihela a prof. Babála.

Ide o vysoko aktuálnu tému z oblasti pátrania po nových diagnostických, prognostických, resp. za chemorezistenciu nádoru zodpovedajúcich a potenciálne prediktívnych biomarkerov najčastejšej skupiny nádorov testis, nádorov z germinatívnych buniek, ktoré sú identifikovateľné v tkanive biopticky vyšetrovaného nádoru a v prípade karboanhydrázy IX aj v sére pacienta. V kontexte súčasného rozvoja molekulovej patológie mnohé z týchto biomarkerov majú širšie uplatnenie pre pochopenie onkogenézy, invazivity a imunoprofilácie zhubných aj iných než testikulárnych nádorov.

Prácu považujem za veľmi kvalitnú, fundovane formulovanú, aj keď nie ľahko čitateľnú pre záplavu inak v úvode dobre vysvetlených a opísaných skratiek. Práca sa po formálnej stránke skladá z dvojstránkového úvodu, z podrobného a súčasnej úrovni poznania testikulárnych nádorov zodpovedajúcej kapitoly o súčasnom stave riešenej problematiky v rozsahu pribl. 7 strán, z koncízne na dvoch stranách formulovaných cieľov práce definovaných v 5 bodoch a z priloženého súboru 8 prác publikovaných v kvalitných a indexovaných zahraničných vedeckých časopisoch.

V súbore týchto prác sa nachádzajú odpovede na položené ciele habilitačnej práce. V jednej z nich je Dr. Čierna prvou autorkou a v štyroch je zdieľanou prvou autorkou. V každej z uvedených publikácií ide o tímovú prácu, v ktorej sa nachádzajú viacerí spoluautori a autori tak z NOÚ, SAV, ako aj oboch mnou vyššie uvedených patologických pracovísk. Považujem za redundantné hodnotiť osobitne kvalitu priložených publikácií, keďže sú uverejnené prevažne v prestížnych časopisoch, kde museli prejsť recenzným pokračovaním. Tak so značnou dávkou zjednodušenia význam uvedených ôsmich publikácií možno zhrnúť nasledovne:

1./ v procese hľadania nových biomarkerov germinálneho nádora in situ bol verifikovaný prínos identifikácie fibrilínu 1 ako nového biomarkera neinvazívnych (in situ) aj invazívnych germinálnych nádorov, ktorý sa nevyskytuje v nenádorovom testikulárnom tkanive,

2. bolo verifikované, že expresia karboanhydrázy IX v tkanive nádoru koreluje s jej hladinou v sére pacienta a že má negatívny prognostický význam v zmysle agresivity a potenciálu progresie analyzovaných nádorov, pričom tento antigén predstavuje potenciálny cieľ v rámci tzv. cielej liečby budúcnosti,

3./ bola verifikovaná nadmerná expresia proteínov reparačného enzýmu DNA – tzv. PARP v retrospektívnej štúdií rôznych typov germinatívnych testikulárných nádorov v závislosti od ich diferenciácie a ich absencia v nenádorovom tkanive, pričom opäť identifikácia tohto antigénu môže byť v budúcnosti prediktívnym faktorom pri indikovaní cielej liečby pomocou tzv. PARP-inhibítorov,

4./ v rámci imunoprofilácie germinatívnych nádorov bolo zistené, že tieto nádory neexprimujú proteín PD-1, na rozdiel od zvýšenej expresie proteínu PD-L1 v nádorovom tkanive pri porovnaní s nenádorovým, pričom táto expresia je rozdielna v rôzne diferencovaných podtypoch germinatívnych nádorov a jej zvýšená hladina má negatívny prognostický význam. Navyše bolo zistené, že PD-L1 pozitívne nádor infiltrujúce lymfocyty sa tiež vyskytujú v rôznej miere v rôznych typoch týchto nádorov, pričom ich vysoká hladina koreluje s lepším celkovým prežívaním aj bezchorobným stavom pacientov,

5./ pri analýze imunohistochemickej expresie beta-catenínu sa ukazuje trend, podľa ktorého tento biomarker môže súvisieť s potlačením imúnnej odpovede organizmu a byť spájaný s negatívnou prognózou.

Je zrejmé, že pri veľkých kolektívnych publikáciách v prílohe je veľmi obtiažne zhodnotiť podiel Dr. Čiernej na tak komplexnom a multifaktoriálnom programe translačného výskumu. Istou pomôckou pre odpoveď na tento fakt je identifikácia podielu autorky na jednotlivých publikáciách, ktorý je v každej z týchto recenzovaných publikácií uvedený. Je zrejmé, že prispela aj vlastnými nápadmi k riešeniu tohto projektu, že väčšinou v dvojici s prof. Babálom vykonala nesmierne náročnú prácu pri hodnotení imunohistochemických expresií v miokroerejoch študovaných nádorov a že bola aj aktívnou autorkou nielen dizajnu ale aj tvorby rukopisu niektorých z publikácií.

Tieto faktory spolu s hlbokou teoretickou znalosťou a aj napísaním predloženej hodnotenej práce dokazujúcou fundovanosťou autorky v tejto problematike umožňujú konštatovať, že ide o veľmi kvalitnú habilitačnú prácu.

K práci nemám žiadne negatívne pripomienky, pričom konštatujem aj výborné parametre v oblasti kontroly originality práce podľa priloženého protokolu.

Na autorku mám nasledovné otázky:

1. Je dobre známe, že pri analýze viacerých biomarkerov v rôznych oblastiach onkologickej aj neonkologickej problematiky parametrov sa vyskytujú s rôznou frekvenciou diskrepancie medzi expresiou proteínu identifikovanou imunohistochemicky a génovou expresiou verifikovanou rôznymi metódami analýzy DNA. Aký máte názor na dôkaz expresie PARP proteínov v tkanive nádoru vo vzťahu k potenciálu vyhľadávania vhodných pacientov pre liečbu inhibítormi PARP v reálnej klinickej praxi – môžeme ju použiť ako skriningovú metódu ?
2. Pri identifikácii expresie PD-1 a PD-L1 boli v hodnotených projektoch použité iné než CE-IVD, resp. tzv. „companion-diagnostic“ protilátky a eseje, ktoré sa vyžadujú v dnešnej onkologickej liečbe pri voľbe príslušnej anti-PD-1/anti-PD-L1 liečby. Aký je váš názor na a/ možnosť využitia vami používaných protilátok a b/postupov hodnotenia tejto expresie v miokroerejoch pri známej vnútronádorovej heterogenite ich expresie, opäť v „reálnej klinickej praxi“ ?

Z á v e r:

Pani doktorka Čierna je podľa mne známych skutočností vyzretou vedeckou osobnosťou s vysokými odbornými a vedeckými a ľudskými kvalitami.

Rád a s plnou vážnosťou konštatujem, že predložená práca viac než splňa požiadavky kladené v zmysle príslušných predpisov na habilitačnú prácu a odporúčam Vedeckej rade Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave udeliť MUDr. Zuzane Čiernej, PhD. titul docentka vo vednom odbore patologická anatómia a súdne lekárstvo.

V Martine, 5. apríla 2019

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.