

Oponentský posudek Habilitační práce

Název práce: **Identifikácia nových biomarkerov testikulárných nádorov z germinatívnych buniek**

Autorka: **MUDr. Zuzana Čierna, Ph.D.**

Pracoviště: **Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta**

Předmět habilitace

Habilitační spis se formou komentovaného souboru originálních prací zabývá problematikou testikulárních nádorů ze zárodečných buněk se zaměřením na studium nových biomarkerů. Je prezentován soubor 8 publikací v odborných časopisech podávajících přehled současných znalostí o expresi biomarkerů v germinálních testikulárních maligních nádorech. Práce se zejména dotýká identifikace nových biomarkerů testikulárních nádorů asociovaných s rezistencí na chemoterapii a vznikem pozdní toxicity chemoterapie u těchto nádorů.

Formální úprava a členění

Habilitační práce sestává z 125 stran komentářů k 8 vlastním publikacím, jež jsou v *in extenso* formě přítomny ve formě příloh. Práce je členěná obvyklým způsobem na úvod, současný stav řešené problematiky, cíle habilitačního spisu a vlastní výsledky týkající se nových biomarkerů testikulárních nádorů ze zárodečných buněk. Habilitační spis je doplněn přehledným seznamem zkratk a souborem literárních odkazů, které jsou řazeny abecedně. Přehled literatury sestává z převážně recentních odkazů na stranách 126-134 habilitačního spisu.

Aktuálnost

Předložená habilitační práce řeší velmi aktuální a významnou problematiku současné medicíny a klinické onkologie. Autorka předkládá vědecky velmi kvalitní soubor studií (publikovaných v karentovaných a recenzovaných časopisech), které jsou zaměřené na identifikaci nových biomarkerů testikulárních malignit s cílem korelovat jejich expresi s prognózou onemocnění. Neméně významným cílem habilitačního spisu je identifikace potenciálních molekul, které by se mohly stát cílem pro léčbu specifickými inhibitory.

Autorka prokazuje výbornou orientaci v dané problematice, zvláště dobře je zpracovaná část podávající přehled o současných potenciálních biomarkerech testikulárních malignit, které zahrnují např. fibriliny, které jsou součástí mikrofibril extracelulární matrix

mnoha orgánů s významným vlivem na homeostázu; PPARP, enzym uplatňující se v reparaci DNA; enzymy *NER-nucleotid excision repair*, které se také výrazně uplatňují při reparaci poškozené DNA (včetně následků léčby cisplatinou); CAIX – enzym karbonická anhydráza IX, která je potenciálním cílem terapie; beta-katenin a jeho roli v prognóze. V neposlední řadě se autorka velmi kompetentně věnuje hodnocení významu PD1/PDL1 signální dráhy v nádorových buňkách a lymfocytech infiltrujících germinální maligní nádory.

Všechny výsledky jsou komentovány ve velmi kvalitní diskuzi se zaměřením na perspektivu moderní terapie pacientů s testikulárními malignitami resistantními na léčbu.

Zvlášť pozitivní prvky práce

- publikované výsledky a závěry přinášejí zlepšení predikce prognózy pacientů s testikulárními malignitami
- objevení biomarkerů exprimovaných buňkami maligních testikulárních nádorů, které nesou potenciál k postupné invazivitě, by mohlo vést k včasnému odhalení přechodu germinativní neoplázie *in situ* do plně invazivních malignit
- molekuly exprimované ve zvýšené míře maligními buňkami a vylučované do periferní krve by se mohly stát excelentním markerem progresu onemocnění bez nutnosti invazivního diagnostického postupu
- mnohá pozorování jsou prioritní, což otvírá nové perspektivy pro léčbu pacientů s maligními germinálními nádory

Celková koncepce

Autorka prokazuje schopnost nejen kvalitní histologické diagnostiky ale i integrace nejnovějších poznatků z oblasti molekulární patologie – stává se tedy komplexním specialistou s perspektivou aktivně rozvíjet příslušnou oblast patologie.

Otázky pro autorku habilitační práce

1. Mohla by autorka popsat prediktivní (léčebné) konsekvence zvýšené exprese jednotlivých studovaných biomarkerů, respektive porovnat prediktivní potenciál jednotlivých studovaných markerů?
2. Jaký je názor autorky na různé dostupné protilátky proti PD-1/PDL-1? Pro kterou konkrétní protilátku se autorka ve svých studiích rozhodla a proč?

Závěr

Velmi kvalitní habilitační práce, podpořená vlastními publikacemi v renomovaných časopisech s mnoha prioritními nálezy. Předložený habilitační spis jednoznačně doporučuji k úspěšnému obhájení a získání titulu docentka.

V Plzni, 27.03.2019

Prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.