

POSUDEK Oponenta HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Jaromír Gumulec, Ph.D.

Počet listů dokumentu: 3

Počet příl. a listů/sv.: /

Počet a druh nejl. příloh: /

Role fibroblastů asociovaných s nádory u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku: Molekulární mechanismy kancerogeneze a potenciální diagnostické aplikace

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I.ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Habilitační práce MUDr. Jaromíra Gumulce je předkládána ve formě souboru uveřejněných prací doplněných komentářem. Práce má celkem 197 stran textu, jehož součástí jsou přiložené komentované publikované práce. Habilitační práce zpracovává vysoce aktuální téma dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma; HNSCC), zaměřuje se zejména na studium potenciálních biomarkerů těchto nádorů a jejich mikroprostředí, řeší význam tkáně k nádoru přiléhající. Po formální a jazykové stránce je práce na vysoké úrovni.

Ve stručném teoretickém úvodu je na celkem 6 stranách komentována problematika nádorů hlavy a krku, jejího stagingu, etiologických faktorů, biomarkerů a mikroprostředí nádoru. Na úvod navazuje komentovaná prezentace jedné kapitoly v monografii a dvou přehledových článků (z čehož jeden je doplněn metaanalýzou), které dále rozšiřují tematiku zpracovanou v teoretickém úvodu se zaměřením na význam biomarkerů nádorů hlavy a krku a roli zinku a mědi u nádorů hlavy a krku. MUDr. Gumulec je spoluautorem kapitoly v monografii a jednoho přehledového článku, u druhého přehledového článku je autorem korespondujícím, oba přehledové články byly publikovány v impaktovaných časopisech, se souhrnným IF 6,484.

V teoretickém úvodu je mimo jiné uvedena krátká informace o stagingu nádorů hlavy a krku a TNM klasifikaci a jejím významu. V roce 2018 vešlo v platnost 8. vydání TNM klasifikace, které zásadně mění staging p16+ (HPV-mediated) karcinomů orofaryngu a aplikace tohoto stagingového systému vede k downstagingu většiny p16+ (HPV-mediated) karcinomů orofaryngu, přičemž status HPV představuje významný prognostický a prediktivní marker. Vzhledem ke zcela zásadním změnám stagingového systému karcinomů orofaryngu, které jsou do studovaných souborů habilitační práce taktéž zahrnuty, by bylo žádoucí tyto informace v teoretickém úvodu habilitační práce uvést. Následně v popisu studovaných souborů postrádám údaje o vydání TNM klasifikace, dle kterého byl staging u konkrétních studovaných souborů pacientů proveden, což je ve světle výše uvedeného a v mezích, od vydání předmětných publikací, vzniklých změn v klasifikačních a stagingových systémech poměrně důležitou a standardně uváděnou informací.

Vlastní komentovaný soubor původních prací zahrnuje celkem 8 původních prací, jejichž souhrnný IF dosahuje 24,466. MUDr. Gumulec je korespondujícím autorem meta-analýzy hodnotící klinicko-patologické korelace vysokých hladin c-Met u nádorů hlavy a krku, u ostatních původních prací je spoluautorem.

Práce využívá široké spektrum metodických přístupů, jak na úrovni sérových analýz, tak na úrovni analýz tkáňových vzorků a buněčných linií z nádorů odvozených.

Původní práce publikované v Tumor Biology se zabývají prognostickým významem tkáně přiléhající k nádoru, demonstrovány výsledky ukazují její roli v kancerogenezi a odlišné

expresní profily v tkáni přilehlé k nádoru. V tkáni přiléhající nádorům byly rovněž studovány expresní profily miRNA a byly zjištěny signifikantní rozdíly v expresi miR-29c-3p a miR-375 mezi tkání nádorovou a tkání k nádoru přiléhající. Součástí habilitační práce je i metodicky zaměřená práce elektrochemické detekce tří sledovaných miRNA v séru, které jsou deregulovány v nádorech hlavy a krku (publikováno v Eur Biophys J). Další převážně metodická práce publikovaná v témže časopise reprezentuje cenný příspěvek k hledání slibného markeru radiosenzitivity.

Analýzou hladin EGFR v séru pacientů s HNSCC byla prokázána signifikantně vyšší exprese EGFR ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů. Prognostický význam sérových hladin EGFR nebyl prokázán, závěrem je konstatováno, že EGFR se jeví jako relativně slibný diagnostický marker (publikováno v Oncology Letters).

Metaanalýza 17 prací publikovaná v Scientific Reports prokázala, že imunohistochemicky detekovaná overexprese c-Met je asociována s nepříznivým celkovým přežitím, přežitím bez relapsu a postižením lymfatických uzlin, s potenciálem predikce nepříznivé prognózy.

V práci publikované v časopise Oncotarget je studována role jednotlivých subpopulací CD44/CD90 v mikroprostředí na vytvořené primokultuře orálního dlaždicobuněčného karcinomu, HPV18+. Bylo zjištěno, že u nádorových buněk v důsledku působení buněk mesenchymálních CD44-/CD90+ dochází k pozitivnímu ovlivnění růstu nádorových buněk. Vzhledem ke známým limitacím studií na buněčných liniích by bylo přínosné současně analyzovat expresi sledovaných markerů přímo na tkáni předmětného nádoru, např. za využití metodiky imunohistochemické a dvojího značení. Současně by bylo u prací zahrnujících status HPV žádoucí vyšetření exprese p16 jako surogátního markeru high risk HPV případně průkaz transkripční aktivity HPV pro identifikaci HPV indukovaných karcinomů vzhledem k tomu, že izolovaný průkaz HPV DNA nepředstavuje optimální nástroj pro identifikaci těchto nádorů. Současná TNM klasifikace orofaryngeálních karcinomů právě na základě imunohistochemicky prokázané a přesně definované p16 pozitivitu klasifikuje HPV-mediated orofaryngeální karcinomy. Prezentovaná a komentovaná práce (publikovaná v Tumor Biology) zabývající se vlivem HPV na expresi běžně studovaných markerů HNSCC využívá pro stanovení statu HPV PCR analýzu DNA HPV a identifikovala signifikantně vyšší expresi specifikované skupiny genů u HPV negativních nádorů.

Výsledky prezentované v habilitační práci a předložených publikovaných výstupech rozšiřují poznání problematiky nádorů hlavy a krku a získané údaje přispívají zejména k pochopení významu nádorového mikroprostředí.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

1. Studie byly prováděny na tkáňových vzorcích jak vlastního nádoru, tak tkáň k nádoru přiléhající. V předmětných pracích je uvedeno, že jak tkáň nádoru, tak tkáň přiléhající k nádoru byly histologicky verifikovány. Z popisu metodiky však není zřejmé, jak byla tato histologická verifikace prováděna, případně jaký metodický postup byl pro toto použit. Nebyly ve tkáni přiléhající k nádoru identifikovány nějaké histologické změny ve smyslu prekurzorových lézí HNSCC, dysplazie apod.? Kdo histologickou verifikaci prováděl, v autorském týmu žádné z prezentovaných prací není účast patologa.
2. Součástí prezentovaných prací je celá řada klinicko-patologických korelací a analýz a klinická resp. klinicko-patologická data jsou pro jejich hodnocení nezbytná. Z popisu studovaných souborů některých prezentovaných původních prací jednoznačně nevyplývá, zda byly v jednotlivých pracích analyzovány tkáň diagnostických biopsií, primárních, před léčbou či tkáň chirurgických resektátů (v rámci jedné studie jsou užívány jak pojmy „surgical sample“, tak „biopsy sample“, u některých prací není zcela zřejmé, zda byli zahrnuti pacienti podstupující terapii chirurgickou či radioterapii či terapeutický přístup nebyl při hodnocení klinicko-patologických korelací zohledňován, není uvedeno, zda byl proveden staging klinický či patologický, dle kterého vydání). Ptám se tedy, jak byly definovány studované soubory, kteří pacienti

byli do studií zahrnuti a zda se pro jednotlivé práce jednalo o homogenní definované soubory pacientů.

3. Studované soubory zahrnují HNSCC všech lokalizací (od dutiny ústní po larynx) s nestandardně vysokým podílem HPV+ HNSCC za použití PCR analýzy DNA HPV (22HPV-/52HPV+ resp. 18HPV-/49HPV+ v jednotlivých pracech). Jak si vysvětlujete tento atypicky vysoký počet HPV+ HNSCC přesto, že se ukazuje, že případy HPV+ HNSCC mimo orofaryngeální lokalizaci jsou velmi vzácné a HPV se uplatňuje v onkogenezi téměř výhradně orofaryngeálních karcinomů. Jaké jsou současné doporučené postupy pro stanovení statutu HPV u HNSCC?
4. V práci konstatujete, že sérové hladiny EGFR se jeví jako relativně slibný diagnostický marker. Máte konkrétní představu možného využití sérových hladin EGFR v diagnostice HNSCC?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Jaromíra Gumulce, Ph.D. „Role fibroblastů asociovaných s nádory u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku: Molekulární mechanismy kancerogeneze a potenciální diagnostické aplikace“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Patologická fyziologie.

Brno dne 29.4.2019

 podpis