

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	Lékařská
Fakulta	Lékařská imunologie
Obor řízení	<i>RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D.</i>
Uchazeč	Farmakologický ústav LF MU
Pracoviště uchazeče	<i>Imunobiologické aspekty nádorových onemocnění</i>
Habilitační práce (název)	Prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D., DSc.
Oponent	Klinika onkologie a radioterapie LFUK a FN
Pracoviště oponenta	Sokolská 548 500 05 Hradec Králové Tel. 736 437 462 filip@fnhk.cz

Text posudku

Předložená habilitační práce paní RNDr. Lenky Zdražilové Dubské, Ph.D., pod názvem „Imunologické aspekty nádorových onemocnění“ obsahuje 139 stran textu věnované teoretické části a 28 příloh v podobě vybraných publikací ve kterých autorka dokladuje svoje dosavadní odborné zaměření a výsledky vědecké práce. Teoretická část je v úvodu zaměřena na východiska a koncepci habilitační práce. Velice zajímavým způsobem je prezentována oblast vzdělání, výzkumných a klinických aktivit autorky (Schéma 1) a také průvodce organizace textu (Schéma 2). Autorka v úvodní části své práce dokladuje své výzkumné zájmy stručně také metodiku. Předložené cíle habilitační práce jsou náročné a ukazují na výtečnou vědeckou a metodickou úroveň jak autorky tak jejího pracoviště. Habilitační práce řeší velice aktuální téma, které se skloňuje v různých obměnách a přináší nové a nové poznatky. Problematika biomarkerů v tomto případě biomarkerů z pohledu role imunitního systému v procesech karcinogeneze je značně obtížnou disciplínou. V teoretické části je dále popsána jasnou a srozumitelnou formou oblast popisující maligní onemocnění a molekulární a buněčnou úroveň procesů karcinogeneze. Byla velice vhodně také volena oblast, která charakterizuje molekulární aspekty karcinogeneze a to na příkladu onkogenní mutace genu KRAS. Následující pohled směřující k popisu imunitního systému a mikroprostředí – farmakogenetické aspekty ve vztahu k procesům karcinogeneze je také voleno velice dobře co dokladuje vysokou odbornou úroveň autorky. Velice zajímavá je část věnující se i jiným procesům jako je např. zánět. Některým aspektům souvisejících např. s metabolickým syndromem ve vztahu k rozvoji nádorových onemocnění. Autorka se dotýká celé řady otázek viz. např. Tabulka 2 (str. 33). Podobně je to také v popisu např. nutričního stavu a imunitního systému. Zde mám jenom malou připomínku, že by bylo vhodné výše uvedené texty doplnit více o vlastní zkušenosti a názory. Předložený literární přehled je postačující, ale některé otázky jako např. vitamin C a další v onkologii, přímo nabízí prostor pro širší diskuze. V kapitole spojené s imunobiologií solidních nádorů autorka velice zajímavým způsobem popisuje složky imunitní odpovědi k procesům karcinogeneze – nádorová imunologie, nádorová imunoeditace atd. Zde jenom připomínám, že by bylo vhodné doplnit některé „imunologické“ aspekty související i nádory, které mají „onkogenní

potenciál“ např. otázka použití procesů řízené GVHD při léčbě karcinomu ledvin (poz. naše očekávání bylo velké, ale zkušenosti v tomto ohledu nebyly valné - nemáme pro to jasné vysvětlení – imunopresivní nádorové mikroprostředí?). Vůbec samostatnou kapitolu tvoří problematika detekce cirkulujících „buněk s imunologickým potenciálem“ u onkologických pacientů. V tomto ohledu je předložená disertační práce založená na jejich výčtu ale některá pilotní data již naznačují např. možnosti klinického využití (viz zajímavá publikace Cibulka a kol., Klin. Okol., 2015). Jak již výše jsem naznačoval protinádorová imunoterapie je výzvou a současné výsledky výzkumu ukazují nutnost dalšího rozvoje tohoto odvětví léčby. Ukazují na nutnost vhodného propojení a načasování jak specifických, tak nespecifických přístupů. Habilitační práce v tomto směru se věnuje opět výčtu jednotlivých léčiv a postupů, velice zajímavá a ilustrativní je Tabulka 6 (str. 69-70). V širším kontextu by bylo vhodné doplnit opět vlastní názor a eventuálně i zkušenosti s prezentovanými léčivými přípravky pro modernou terapii jako např. při léčbě karcinomu prostaty. Je to oblast, která se velice rychle rozvíjí a nese sebou celou řadu vědeckých ale i legislativních problémů. Kapitola týkající se nádorové angiogeneze je včleněna do konceptu habilitační práce správně. Zde jenom si dovoluji připomenout, že je potřeba být značně opatrní v interpretaci některých myšlenek a to především v pojení léčebného využití např. monoklonálních protilátek a inhibitorů angiogeneze a jejich kombinací v onkologické léčbě. Samostatnou kapitolu a celou řadu dalších otázek tvoří oblast spojená s mikroprostředím např. hypoxické podmínky a jejich selekční tlak. Na straně 93 mne zaujal Obrázek 56 týkající se úlohy imunoterapie a konverzní funkce imunitního systému směrem k efektivní eliminaci maligních buněk – doporučuji bližší informaci a literární odkaz. Předmětem další diskuse je oblast využití nízkodávkované metronomické terapie (LDM) a možnost využití v kombinaci s cílenou terapií. V závěru této kapitoly je prezentován Obrázek 59 popisující cyklus nádorové imunity. Zde bych připomenul vhodné doplnění o faktory mikroprostředí a jeho stav (poz. publikace Chen, D.S., Meloman, I., Immunity 2013), tuto možnost nabízí. V teoretickém závěru habilitační práce autorka velice přehledně a správně shrnuje problematiku týkající se biomarkerů a imunobiologie nádorů v kontextu protinádorové léčby. Teoretická část je zpracována přehledně a správně, některé připomínky a komentář nemají vliv na kvalitu habilitační práce, je to spíše podnět do diskuse. V následující části habilitační práce jsou zařazeny přílohy (celkem 28) v podobě publikovaných článků v recenzovaných odborných a impaktovaných časopisech k uvedené problematice. Autorka byla v uvedených publikacích celkem 14x jako první autorka, nebo korespondující autorka a 1x jako členka týmu v rámci publikované studie (HE4 Study Group, 2012). Všechny prezentované publikace mají přímý vztah k předložené habilitační práci, jejich členění je správné a přehledné.

Závěr: Předložená habilitační práce je po stránce formální vypracována přehledně a správně. Přílohy tématicky souvisí s výzkumnou a vědeckou prací autorky. Dokladem toho je bohatá publikační aktivita v tuzemských a zahraničních časopisech s vysokým impakt faktorem. Předložená habilitační práce je na vysoké vědecké úrovni a dokladuje vysokou odbornou a vědeckou úroveň autorky a také jejího pracoviště a celého týmu. Vzhledem k tomu plně doporučuji předloženou habilitační práci přijat k habilitačnímu řízení a v dalším řízení doporučuji udělit autorce akademický titul „docent“.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

- 1/ Jaké jsou vaše klinické zkušenosti – zaměřeno na biomarkery s imunoterapií u onkologických nemocných?
- 2/ Popište současný stav/úskalí kombinace imunoterapie a cílené protinádorové léčby u onkologických nemocných.



Závěr

Habilitační práce: RNDr. Lenky Zdražilové Dubské, Ph.D., pod názvem „Imunologické aspekty nádorových onemocnění“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru lékařská imunologie.

V Hradci Králové
7. listopadu 2016

prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D., DSc.