

## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

**Masarykova univerzita**

**Uchazeč**

**Habilitační práce**

**Oponent**

**Pracoviště opONENTA,  
institute**

MUDr. Jaromír Gumulec, Ph.D.

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

Doc. MUDr. Miroslav Tedla, PhD, MPH

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Lékařská fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovenská republika

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:	.....
Datum/Čas	30 -04- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:	3
Počet příl. a listů/sv.:	1 /.....
Počet a druh nelist.příloh:	..... /.....

Ďakujem za možnosť pôsobiť ako oponent predkladanej habilitačnej práce.

Habilitačná práca rieši obtiažnu problematiku manažmentu pokročilej malignity hlavy a krku, najmä skvamocelulárneho karcinómu (SCC). Prezentuje súbor prác, zameriavajúcich sa na hľadanie možností, ktoré by mohli slúžiť ako pomôcka pri rozhodovaní o protinádorovej liečbe, resp. ako prognostický marker. V centre experimentálneho výskumu je mikroprostredie tumoru. Zvolená téma výskumu dr. Gumulca v oblasti rakoviny hlavy a krku je veľmi aktuálna a má potenciál prispieť k riešeniu zásadného klinického problému manažmentu na liečbu nedostatočne odpovedajúcej pokročilej malignity hlavy a krku.

Práca je tvorená úvodom (citované dva prehľadové články a kapitola z učebnice), hypotézami práce a objasnením metodiky práce. Výsledky tvorí komentovaný súbor autorových publikácií (osem publikácií) s následnou diskusiou a záverom (z uvedených prác je habilitant v jednej korešpondenčným autorom, v jednej na poslednom mieste autorského kolektívu, v žiadnej na prvom mieste autorského kolektívu). Literatúra pozostáva zo 126 literárnych odkazov.

Cieľom práce bolo najmä hľadanie odpovedí na úlohu mikroprostredia nádoru a jeho diagnostické/prognostické využitie. Metodické prístupy sú detailne opísané v jednotlivých citovaných prácach.

Výsledky

Strana 103, Raudenska et al. 2015

Autori sledovali analýzu expresie génov spojených s karcinogenezou na úrovni mRNA v tkanive SCC (n=94), v tkanive priľahlom nádoru (n=31), druhú kontrolu tvorilo tkanivo 10 pacientov po tonzilektómii. O.i. boli pozorované významné rozdiely v expresii génov medzi medzi kontrolnými skupinami s vyššou expresiou génov v tkanive okolo tumoru.

Strana 115, Vsiansky et al. 2018

Metaanalýza zahŕňajúca 1724 pacientov s SCC študujúcu overexpresiu c-MET (tyrozínkinázový receptor pre hepatocytárny rastový faktor; má úlohu v mechanizme rezistencie proti niektorým formám liečby). Metaanalýza poukazuje na významnú koreláciu overexpresie c-MET s nepriaznivým prežívaním, prežívaním bez choroby a pozitívou uzlín.

Strana 123 Hudcova et al. 2016

Translácia niektorých potenciálnych tkanivových biomarkerov na úrovni mRNA do proteínov je ovplyvnená o.i. epigenetickými mechanizmami (pomocou miRNA). Sledovanie expresie vybraných miRNA v tumore a tkanive priliehajúcom tumoru potvrdzuje v prípade miR-29c-3p a miR-375 vyššiu expresiu v peritumorovom (histologicky zdravom) tkanine, čím sa predpokladá ich tumorsupresorová funkcia.

Strana 131 Hudcova et al. 2015

Ide o metodický článok, vybrané miRNA boli skúmané pomocou elektrochemických metód (na rozdiel od štandardnejších metód založených na hybridizácii).

Strana 140 Polanska et al., *Oncology Letters*, 2016

Sledovanie tumor markera EGFR v plazme (menej invazívne, ako aj možnosť sledovania vývoja ochorenia v reálnom čase) u pacientov s SCC (n=92) a dvoch kontrolných skupín (zdraví pacienti, n=29, pacienti s diabetes 2. typu, n=26). Potvrdená asociácia plazmatických hladín EGRF s výskytom SCC, nepotvrdená asociácia s HPV infekciou, štádiom alebo diferenciaciou nádoru, N alebo M nálezom.

Strana 147 Polanska et al., *Tumor Biology*, 2016

Autori skúmali prítomnosť rôznych podtypov HPV vírusov na expresiou vybraných génov súvisiacich s bunkovým cyklom, bunkovou smrťou a angiogenézou. Práca potvrdzuje vplyv HPV infekcie na vybrané markery (MT2A, MMP9, FLT1, VEGFA, POU5F) a rozdielnú relevanciu týchto markerov u HPV+ a HPV- pacientov.

Strana 157 Svobodova et al. 2017

V experimente bolo vytvorených a skúmaných viacero primárnych bunkových línií derivovaných od pacienta s HPV+ T2N0M0 SCC z dutiny ústnej, okrem iného línia mezenchymových buniek (fibroblasty). Okrem iného bola opísaná metodika skúmania efektu faktorov od jednotlivých subpopulácií nádorového tkaniva, ktoré majú vplyv na rast nádorovej bunky.

Strana 175 Falk et al. 2015

Sledovala sa reparácia dvojreťazcových zlomov DNA na primárnych bunkových líniách pacientov s SCC a na referenčných líniách. V experimente bola potvrdená vyššia miera rádiosenzitivity v nádoroch T1 a T2, vyššia miera rezistencie u T3 nádorov.

Strana 182 bez publikačného výstupu

V tejto práci sa sledovali komplexné molekulárne- biologické zmeny v nádorových bunkách po ožiarení na bunkových líniách kožných fibroblastov, primárneho a sekundárneho tumoru.

Habilitačná práca dr. Gumulca spĺňa požiadavky kladené na takúto prácu. Je prehľadne napísaná (publikácie sú integrované v práci a v logickom slede), prináša nové vedecké poznatky, ktoré majú potenciál prispieť k vývoju diagnostiky a liečebných stratégií v manažmente karcinómu hlavy a krku. Výber tém, ich spracovanie a dosiahnuté výsledky svedčia o dokonalej orientácii autora v problematike.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:**

1. Vo Vašom výskume poukazujete na významnú úlohu mikroprostredia tumoru. Do akej miery bude heterogenita bunkového spektra tumoru výzvou pre vytvorenie cielenej liečebnej stratégie v rámci individuálneho terapeutického plánu u pacienta a SCC hlavy a krku?
2. Aký je Váš názor na prínos markerov hypoxie ako možného klinicky využiteľného tumor markera?

#### **Závěr**

Habilitační práce MUDr. Jaromír Gumulca, 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.

V Bratislave, 8.4.2019