MUNI

Příloha č. 10 směrnice MU Habilitační řízení a řízení ke jmenování profesorem

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita	
Uchazeč	MUDr. Michal Fedorko, Ph.D.
Habilitační práce	Possibilities of diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma using novel biomarkers
Oponent	prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.
Pracoviště oponenta, instituce	Urologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Předložená habilitační práce je na vysoce aktuální téma. Naše současné limitované možnosti neinvazivní diagnostiky a určení prognózy u karcinomu ledviny (RCC) jsou známé. Aktuálnost potvrzuje, že Česká republika je na smutném prvním místě v incidenci tohoto nádoru na světě. Důvody tohoto nelichotivého prvenství také nejsou zcela objasněné.

Autor se soustředil na výzkum zaměřený na hledání neinvazivních markerů získaných ze séra nebo zcela neinvazivně z moče. Univerzální onkologický marker podobný jako je PSA (prostatický specifický antigen) u nádoru ledviny není dosud známý. To je hlavním důvodem, proč probíhá celosvětově intenzivní výzkum v této oblasti. Je potěšující, že autor habilitační práce podle předložené práce drží krok s celosvětovými výzkumnými centry.

Habilitační práce je kromě úvodu a závěru založena na publikovaných výsledcích autorova mnohaleté výzkumné práce v renomovaných odborných časopisech, které na sebe logicky navazují a jsou spojeny autorovými komentáři.

Habilitační práce je sepsána na 116 stranách a vlastní text práce je na 105 stranách. Sepsaná habilitační práce obsahuje 61 literárních odkazů, které obsahují skutečně recentní a zásadní literární práce dané tematiky. Text je doplněn 12 obrázky – převážně grafy a dvěma tabulkami. Celá habilitační práce je logicky a přehledně uspořádána, nemá pravopisné ani stylistické chyby.

Autor si vytyčil 3 hlavní cíle, které v úvodu stručně a výstižné popsal. V kapitole Úvod byla předložena recentní epidemiologická data. Ty dokládají, že nádory ledvin představují stále velké riziko pro svoji agresivitu a velké riziko mortality. Je adekvátně ukázáno, že dochází k nárůstu incidence, ale také k prodloužení 5 letého přežívání. To souvisí s posunem v diagnostice, kdy jsou nejčastěji diagnostikovány asymptomatické nádory zobrazovacími metodami (ultrazvuk CT, MRI). Tato časnější diagnostika je spojena s lepšími léčebnými výsledky. Autor opakovaně udává včasné a náhodné odhalení náhodného nádoru ve více než 50 % případů. Podle nejnovějších epidemiologických studií se dokonce uvádí tato náhodné odhalení ve > 70% případů.

První citovanou prací autora je kapitola v monografii Geriatrická onkologie. Autor prokázal hluboké teoretické znalosti dané problematiky. Bylo prokázáno, že jediná účinná léčebná metoda, která může vést k vyléčení, je v současnosti pouze chirurgické odstranění nádoru a to buď s celou ledvinou nebo pouze nádoru s ponecháním zbylé zdravé ledvinné tkáně. Tato náročnější operační metoda je ovšem stále více preferována a prováděna. Toto

platí i pro pacienty ve vyšším věku, zejména pokud se jedná o symptomatické nádory. To bylo ilustrováno přiloženou kasuistikou 81 pacientky s nádorem ledviny.

Další kapitola je zaměřena na molekulární genetické mechanismy u RCC, které autor popisuje, jejich roli v patogeneze nádorů ledviny. Pátá kapitola je zaměřena na biomarkery RCC. Autor správně popisuje naše limitované znalosti a jaké jsou současné možnosti v časné diagnostice nebo prognózovaní u známých a/nebo léčených nádorů ledviny. První prací autora týkající se problematiky onkomarkerů je přehledová práce autora v českém odborném časopise Urologické listy. Autor podrobně popisuje známé a zkoumané onkomarkery. Většině uvedených se pak věnuje v dalších kapitolách habilitační práce.

Šestá kapitola se věnuje nekodující RNA. Autor v teoretickém úvodu popisuje roli této RNA, její potenciální úlohu v možné onkogenezi RCC a budoucí možnosti využití v diagnostice. Toto je podobně popsáno ve dvou přehledových pracích. Jedna stručnější byla publikována v Urologických listech a druhá výrazně podrobnější pak v renomovaném zahraničním časopise s vysokým IF. MicroRNA je v těchto pracích detailně popsána, zejména její role v patogenezi nádoru ledviny, a dále jaké jsou možnosti diagnostického využití v časné diagnostice a také při stanovení prognózy RCC. Opakovaná citovanost zahraniční práce je důkazem její kvality.

V další části kapitoly týkající se microRNA autor překládá výsledky výzkumu svého autorského týmu zaměřené na možnosti detekce kombinace micro RNA – MiR 378 a MiR-270. Předložená publikace v dalším renomovaném zahraničním časopisu s vysokým IF přesně popisuje metodiku a dosažené výsledky. Výsledky byly hodnoceny jako přínosné a vhodné k dalšímu hodnocení. Výsledky byly také prezentovány na vysoce prestižní konference EAU (Evropská urologická asociace) 2015 v Madridu. Autor dále zkoumal a hodnotil využití makerkeru micro RNA v moči. Na rozdíl markerů ze séra, jsou močové markery skutečně neinvazivní. Autoři hodnotili let-7 miRNA, Výsledky její práce byly opět publikovány v renomovaném časopise s vysokým IF. Opět se jedná o originální práci s podrobným popisem metody předloženými výsledky včetně grafů a statistické zhodnocení. Byla prokázaná signifikantně vyšší koncentrace let-7 miRNA v moči u pacientů s RCC. Tento směr je nadějný na další zkoumání.

Další možnosti využití onkomarkrů micro-RNA je v stanovení prognózy RCC. Kolektiv autorů, kde byl MUDr. Fedorko spoluautorem, publikoval výsledky hodnotící MiR-429, kde byla prokázaná horší prognóza a výrazně vyšší sklon k metastazování. Podobně byl zkoumán i marker PIWI-interacting RNA, piR-823. Prokázaná vyšší exprese tohoto nádorového markeru byla spojena s výrazně horší prognózou. Podobný kolektiv autorů, včetně MUDr. Fedorka, provedl další hodnocení markerů PIWI 1 PIWI 2 a PIWI 4. Bylo prokázáno, že snížená exprese těchto 3 markerů je spojeno s horší prognózou. Všechny tyto tři výzkumy a jejich výsledky byly publikovány ve zahraničních časopisech s vysokým IF a byly také opakovaně citovány.

Další práce autora týkající se nekodující RNA byla zaměřena na tzv. dlouhé nekodující RNA. Své znalosti autor publikoval v přehledné práci v časopisu Klinická onkologie v letošním roce (2022). Autor zde podrobně propisuje využití v časné diagnostice, odpovědi na léčbu, prognostickém výhledu a dokonce jejich možné využití jako terapeutický cíl. I tato nejnovější práce byla v době psaní recenze již 2x citována.

V závěrečných kapitolách autor hodnotí dosažení určených cílů. Prokázal hlubokou znalost problematiky. Ukázal limitace v použití miRNA markerů a nutnost dalšího výzkumu. Prokázal také současnou nemožnost využití MiRNA jako léčebný cíl. Bylo prokázáno, že je nutné ještě mnoho zlepšit, zejména možnosti odběru a stability miRNA apod. Stanovených cílů habilitační práce bylo vrchovatě dosaženo.

Závěrem lze napsat, že habilitační práce splňuje všechna kritéria na ni kladená. Prokázala hluboké autorovy znalosti v problematice diagnostiky a markerů karcinomu ledviny. Velký počet a mimořádná kvalita originálních i přehledových prací je úctyhodný. Předloženou habilitační práce hodnotím vysoce kladně a doporučuji ji k přijetí, k veřejné obhajobě. Po splnění všech nezbytných povinností doporučuji MUDr. Michalu Fedorkovi, Ph.D. udělení vědeckého titulu docent.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Dovoluji si mít na uchazeče jeden dotaz: Na základě autorových zkušeností prosím o autorův komentář, zda by byla v blízké budoucnosti vhodná nějaká forma skiningu karcinomu ledviny.

Závěr

Habilitační práce **MUDr. Michala Fedorka, Ph.D.**, „Possibilities of diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma using novel biomarkers“ ***splňuje*** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Chirurgie.

Hradec Králové

Dne 19. 7. 2022

.....
podpis

61 004 559
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové
Urologická klinika
prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.
tel. 495 833 378