

## 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. Ján Švihra, PhD.

**Pracoviště oponenta, instituce**

Urologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Obsah posudku:

1. Charakteristika práce
2. Aktuálnosť zvolenej témy
3. Sledované ciele, metódy a výsledky práce
4. Prínos pre ďalší rozvoj vedného odboru
5. Kritické pripomienky

### 1. Charakteristika práce

Práca má 115 strán vrátane literárnych prameňov, ktoré zahŕňujú 61 citácií a 10 vlastných publikovaných prác. Autor člení prácu na niekoľko častí: ciele práce, teoretickú časť a komentár k vlastným publikovaným prácam. Vlastná práca má 10 strán, 12 obrázkov a 2 tabuľky.

V teoretickej časti autor opisuje prehľad incidencie a mortality karcinómu obličky podľa štádia ochorenia v Českej republike a vo svete. Analýza je dokumentovaná pôvodnou prácou autora, ktorá je komentovaná. Kapitola v monografii poskytuje súhrnné informácie o karcinómoch obličiek z hľadiska epidemiológie, diagnostiky a liečby lokalizovaných a metastatických ochorení. Špecificky sa zameriava na skupinu pacientov starších ako 65 rokov, popisuje benefity, riziká a výsledky liečby karcinómu obličky v geriatrickej populácii. V ďalšej časti sa autor venuje genetickým zmenám pri karcinómoch obličiek. Väčšina karcinómov sú sporadické nádory a zvyšok tvoria familiárne nádory so špecifickými génovými mutáciami. Výskum dedičných foriem karcinómov obličiek objasnil základné molekulárno-genetické dráhy v patogeneze ochorenia. Významne to ovplyvňuje nové terapeutické postupy, najmä cielenú liečbu. V ďalšom prehľade je popísaný skrining a včasná detekcia karcinómu obličky podľa známych molekulárnych biomarkerov a ich potenciálnej klinickej aplikácie na základe súčasných poznatkov. Prehľad opisuje vzťah miRNA k patogeneze karcinómu obličky a uvádza poznatky o deregulácii miRNA pri porovnaní nádorového tkaniva, séra a moču pacientov. Podrobne vysvetľuje vzťah medzi jednotlivými diagnostickými metódami a ich prínos k zlepšeniu včasnej detekcie karcinómu obličky. Poznatky sú aktualizované a logicky usporiadané čo svedčí o vedeckej zrelosti autora.

### 2. Aktuálnosť zvolenej témy

Téma práce patrí medzi aktuálne lebo diagnostika včasnej detekcie karcinómu obličky má dopad na progresiu ako aj mortalitu tohto ochorenia. Moderné molekulárne a genetické

metodiky významne spresňujú diagnostiku a prognózu karcinómu obličky. Použitie správnej diagnostiky a liečby podľa typu, stupňa ochorenia ako aj individuálneho prístupu je mimoriadne dôležitý. Práca posudzuje komplexne celú problematiku a kladie dôraz na biomarkery v diagnostickom algoritme. Prínos práce je vo vlastnom klinickom súbore so zameraním na diagnostickú presnosť jednotlivých metódik.

### **3. Sledované ciele, metódy a výsledky práce**

Autor zvolil nasledujúce ciele práce:

1. stanoviť výskyt a prognózu štádií karcinómu obličky a odhaliť molekulárne genetické mechanizmy podieľajúce sa na jeho patogeneze
2. zdôvodniť význam hľadania biomarkerov karcinómu obličky, prezentovať typy a jednotlivé skupiny biomarkerov a možné oblasti, v ktorých sú tieto biomarkery využiteľné v klinickej praxi
3. popísať jednotlivé skupiny nekódujúcich RNA a ich možné využitie v diagnostike a prognóze karcinómu obličky, kriticky zhodnotiť ich prínos a potenciálne smerovanie ďalšieho výskumu v tejto oblasti

V metodike vlastných publikovaných prác je stanovený štandardný diagnostický postup, podľa ktorého autor prospektívne sledoval viaceré parametre. Nekódujúce RNA v tkanivách alebo telesných tekutinách boli schopné odlíšiť nádorové tkanivo od nenádorového tkaniva a diferencovať pacientov s nádorom od zdravých jedincov. Práce potvrdzujú diagnostickú a prognostickú hodnotu mnohých skupín týchto RNA. Podrobná analýza nádorového tkaniva tak môže odhaliť biomarkery potenciálne agresívnych renálnych karcinómov, recidivujúcich nádorov alebo nádorov zle reagujúcich na liečbu. Autor naplnil v priložených prácach stanovené ciele.

### **4. Prínos pre ďalší rozvoj vedného odboru**

Stanovenie hladín cirkulujúcej nekódujúcej RNA ako minimálne invazívna metóda diagnostiky zapadá do atraktívneho konceptu takzvanej tekutej biopsie rakoviny. Súčasnú molekulovú testy poukazujú aj na terapeutické použitie opísaných RNA, ktoré by v kombinácii s novými terapiami metastatického karcinómu obličiek mohli viesť k predĺženiu celkového prežívania pacientov. Výsledky predkladanej práce posunú znalosti vo vedných odboroch urológia, molekulárna biológia a onkológia na kvalitatívne i kvantitatívne novú úroveň. Tieto poznatky nadobúdajú charakteristiku úzko špecializovaného odboru a zároveň multidisciplinárnej spolupráce.

### **5. Kritické pripomienky**

nemám

### **Dotazy oponenta k obhajobe habilitačnej práce**

V ktorých telesných tekutinách sa v súčasnosti dosahuje najvyššia diagnostická presnosť biomarkerov v diagnostike karcinómu obličky? Bude ich možné použiť aj pri skríningu v budúcnosti?

### **Záver**

Habilitačná práca **MUDr. Michala Fedorka, Ph.D.**, „Possibilities of diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma using novel biomarkers“ **splňuje** požiadavky štandardne kladené na habilitačnú prácu v obore Chirurgie.

Martin

Dne 5.8.2022

podpis