

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	
Fakulta	Lékařská
Obor řízení	Onkologie
Uchazeč	MUDr. Igor Kiss, PhD
Pracoviště uchazeče	Odborný asistent Kliniky komplexní onkologické péče, Brno.
Habilitační práce (název)	<i>Pokročilá molekulární diagnostika a individualizace léčebné strategie u kolorektálního karcinomu</i>
Oponent	Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Pracoviště oponenta	Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO Praha

Text posudku

Habilitační práce MUDr. Igor Kisse, PhD, odborného asistenta Kliniky komplexní onkologické péče Brno, s názvem „*Pokročilá molekulární diagnostika a individualizace léčebné strategie u kolorektálního karcinomu*“ je komentovaným souborem vlastních prací.

Předložená habilitační práce tématicky navazuje na dizertační práci autora na téma „Zhodnocení klinické korelace *in vitro* testů chemosensitivity a chemoresistence“ obhájenou v roce 2004.

Výběr problematiky habilitační práce

Téma habilitační práce je mimořádně aktuální a vědecky závažné. V posledních letech byl zaznamenán významný pokrok v léčbě pokročilých kolorektálních karcinomů následované obdobím stagnace. Chemoterapeutické režimy FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX jsou patrně maximem možného efektu konvenční kombinované chemoterapie. Průlomem bylo zavedení terčové biologické léčby v kombinaci s chemoterapií s využitím rozpoznávaných molekulárních prediktorů. V posledních letech zaznamenaná stagnace tak souvisí nejen s chyběním inovativní léčby (včetně znovuobrozené imunoterapie), ale především z důvodu velmi pomalu se rozšiřujícího armamentaria jak tkáňových tak sérových biomarkerů. Podmínkou správného výběru systémové terapie je predikce vycházející z komplexní rozšířené molekulární tkáňové analýzy s cílem zpřesnit a zúžit výběr nemocných pro cytostatickou, biologickou i imunologickou léčbu – personalizovaná medicína. Právě individualizace léčebné strategie je nosným tématem předložené habilitační práce s vlastním vkladem do této problematiky.

Uchazeč předložil odborný materiál v rozsahu 61 stran zahrnující psaný text, tabulky a grafy. Součástí přílohy habilitační práce jsou publikace autora v plném znění, členěné na práce autora z oblastí kolorektálního karcinomu a další. Celkem se jedná o 29 vědeckých prací na celkem 265 stranách vědeckých textů, které jsou odrazem jeho širokého vědeckého záběru na poli klinické onkologie.

Práce je rozčleněna do devíti částí:

1. Úvod
2. Kolorektální karcinom
3. Molekulární taxonomie kolorektálního karcinomu
4. Pokročilá molekulární diagnostika kolorektálního karcinomu
5. Závěr
6. Reference
7. Citovaná literatura
8. Seznam zkratk
9. Seznam příloh

V každé ze tří hlavních kapitol (2. Kolorektální karcinom 3. Molekulární taxonomie kolorektálního karcinomu 4. Pokročilá molekulární diagnostika kolorektálního karcinomu) je většina dalších odborně vyčleněných subkapitol doplněna komentovanými příspěvky autora habilitační práce. Nejobsáhlejší je část věnovaná pokročilé molekulární diagnostice kolorektálního karcinomu obsahující problematiku diagnostických biomarkerů pro časnou detekci kolorektálního karcinomu a problematiku prognostických a prediktivních biomarkerů. V kapitole pod číslem 6 reference je zařazeno celkem 199 citací. V tomto seznamu citací je 15 vědeckých publikací příspěvkem autora habilitační práce. Lze předpokládat, že kapitola pod číslem 7 citovaná literatura je totožná s kapitolou 6.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce:

Z hlediska konceptu celé habilitační práce se je vědecky nejvýznamnější analýza výsledků vlastních projektů v kontextu k obsahu každé subkapitoly, kde autor uplatňuje a analyzuje vlastní výsledky doložené v příložených vědeckých publikacích. V každé se základních nosných kapitol uvádí autor přehledně shrnutí současného stavu poznání a vymezuje cesty dalšího směřování vědeckého výzkumu.

Předložený habilitační spis přináší nové významné vědecké poznatky zejména v oblasti molekulární predikce s využitím stanovení exprese mikroRNA. MikroRNA v korelaci s ostatními molekulárními prediktory umožňuje další individualizaci léčebného přístupu u dříve relativně homogenní podskupiny kolorektálních jako je wtRAS. Autor ve svých analýzách potvrzuje, že pouze kombinace molekulárních biomarkerů s respektováním klinických faktorů je cestou k dalšímu zlepšování léčebných výsledků. Jako přednost habilitační práce je schopnost autora provést syntézu současných poznatků na poli identifikace molekulárních změn na úrovni genů a signálních drah s vlastními poznatky s formulací vlastních závěrů. V habilitační práci není kromě mikrosatelitové instability uvedeno detailnější zpracování problematiky prediktorů imunoterapie pomocí inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce, kde celá řada kontroverzí. Vzhledem k tomu, že se jedná o nové postupy nelze očekávat vlastní výsledky ke komentování a tato problematika jistě zůstane předmětem autorova vědeckého zájmu.

Ve všech jednotlivých částech odpovídá kvalita zpracování vědeckých poznatků doložených v příložených vědeckých publikacích požadavkům kladeným na habilitační práci v oboru onkologie



Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

Pro autora mám tento dotaz:

1. Jaký je pohled autora na uplatnění molekulárního vyšetření s využitím „tekuté biopsie“ (liquid biopsy) v algoritmu léčby metastazujícího onemocnění? Kdy, kde, jak a proč?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Igora Kisse, Ph.D. *Pokročilá molekulární diagnostika a individualizace léčebné strategie u kolorektálního karcinomu* **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Onkologie .

V Praze dne 10.4. 2017