

Věc: Dizertační práce Ing. et Ing. Jiřího Polívky „Prognostic and predictive biomarkers of glial tumors of the central nervous systém in the context of personalized medicine“

Posudek oponenta

Práce Ing. Polívky se týká prognostických a prediktivních biomarkrů gliálních tumorů CNS a byla koncipována a postupně vytvořena na Oddělení histologie a embryologie LF v Plzni, vedoucí práce doc. MUDr.Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D. a konzultant Prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D. Ing Jiří Polívka pracuje na Oddělení histologie a embryologie a dále v Biomedicínském centru. Věnuje se neuroonkologické problematice, a s tím souvisí i úzká spolupráce s neurologickou klinikou LF. Zaměřuje se na definici genetické výbavy nemocných s nádory CNS, na variabilitu imunitních reakcí nemocných, na specifickou individuální efektivitu a toleranci farmakoterapie, a s tím souvisí i zaměření a prosazování individualizovaného přístupu k jednotlivým nemocným - v kontextu perzonalizované medicíny.

Dizertační práce Ing. J. Polívky má 94 stran a k tomu je přiloženo in extenso 19 publikovaných prací. Práce začíná seznamem zkratk, což je velmi účelné. Zejména zkratky enzymů, léčebných postupů, subtypů nádorů jsou pro pochopení problematiky i plynulost čtení nezbytné.

Následuje **teoretický úvod**, který je již rozdělen na charakteristiky jednotlivých skupin gliomů – glioblastoma multiforme, oligodendrogliom, low grade gliomy. Tyto skupiny jsou vždy charakterizovány histopatologií, molekulárně geneticky, prognostickým biomarkry, farmakoterapií, radioterapií a chirurgickou léčbou.

Další kapitola obsahuje **téze a hypotézy** –IDH1 R132H mutace bude sledována u nemocných s glioblastomem. Nemocní s touto mutací mají lepší prognózu a delší přežití než nemocní s wild-type tumors. Pacienti s oligodendrogliomem a s kodeleci 1p/19q mají lepší prognózu, delší přežití a vykazují lepší léčebnou odpověď na kombinovanou léčbu RT+PCV než na samotnou RT-radioterapii.

Kapitola „**Materiál a metodika**“ obsahuje vždy popis souboru nemocných, detekce mutací, statistickou analýzu - a to pro nemocné s glioblastoma multiforme (IDH1 R132H) a nemocné s oligodendrogliomem (kodelece 1p/19q).

Následuje kapitola „**Výsledky a diskuse**“ pro obě skupiny. Výsledky jsou jak v tabulkách, tak porovnání v grafech. Diskuse mají rozsah 3 stránky pro glioblastomy a 2 stránky pro oligodendrogliom.

Závěr práce je koncisně podán na 1 stránce.

Přiložen je seznam použité literatury -248 referencí, zaujímá 22 stran.

Následuje poděkování spolupracovníkům a dále je uveden seznam grantů, ze kterých byla čerpána finanční podpora výzkumu.

Následuje seznam prací Ing. Polívky. Uvádí 3 originální práce (IF: 1.895, 2.134, a třetí bez IF), v nich je dvakrát prvním autorem. Pak je uveden seznam přehledových prací – 9, z nich je 8 s IF, přitom Ing. Polívka je prvním autorem 5 prací. Dále uvedeny práce autora, které však nemají vztah k dizertační práci – 7, Ing. Polívka je vždy spoluautorem

Jednotlivé body posudku

a/ **Téma dizertační práce je aktuální.** V současné době se stále zvyšuje důležitost odhadu individuální reakce nemocného na daný léčebný postup. Výstupy práce Ing. Polívky výrazně zlepšily odhad reakce na typ léčby, její účinnost i toleranci, výrazně podporují personalizovaný přístup k nemocnému.

b/ **Dizertace splnila svůj účel.** Ing. Polívka systematicky sledoval genetickou variabilitu i reaktivitu enzymového vybavení nemocných s mozkovými gliomy. Svě hypotézy podepřel realizovaným klinickým výzkumem.

c/ **Z použité metodiky** je možno vyzvednout analýzu DNA či stanovení typů ICD.

d/ **Dizertace přinesla nové poznatky.** Nemocní s glioblastoma multiforme a mutací IDH1 R132H mají lepší prognózu, delší přežití a lepší reakci na léčbu než nemocní s „wild type“ mutací IDH1. Pacienti s oligodendrogliomem a s kódelecí 1p/19q mají lepší prognózu, delší přežití a vykazují lepší léčebnou odpověď na kombinovanou léčbu RT+PCV než na samotnou RT-radioterapii.

e/ **Nové poznatky** povedou k lepším výsledkům terapie nemocných s gliomy mozku – lepší reakce na léčbu, výběr léčby, aktivní přežití. Tyto výsledky jsou však rovněž podnětem a inspirací k dalšímu výzkumu v problematice neuroonkologie.

Po prostudování dizertační práce se vynořila řada otázek, z nichž 3 uvádím:

1. Existuje i u dalších typů gliomů chromozomální abnormalita se vztahem k terapii a přežití jako je kódelec 1p/19q u oligodendrogliomu?
2. Které biomarkry u glioblastoma multiforme ve vztahu k individualizované terapii a prognóze jsou již zavedeny v klinickém použití? Které lze již doporučit?
3. V terapii gliomů s rozvahou reaktivity jste uváděl PCV a temozolomid. Zkoušeli jste ještě další léky a zjišťovali jejich biomarkry?

Po pečlivém prostudování dizertační práce Ing. et Ing. Jiřího Polívky doporučuji práci k obhajobě (dle par. 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). Ing. Polívka prokázal tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na dizertace standardně v daném oboru a doporučuji udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Pardubice, 29.10.2016

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.



Doc. MUDr. Edvard Ehler CSc.
65 001 066

Nemocnice Pardubického kraje, a.s.
Pardubická nemocnice
Neurologická klinika
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
IČ: 275 20 536, tel.: 466 011 111