

# MIKROBIOLOGICKÝ ÚSTAV

## Akademie věd České republiky, v. v. i.

---



Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.  
předseda České imunologické společnosti  
Václavská 1083  
142 20 Praha 4

### Oponentský posudek na disertační práci MDDr. et MUDr. Jaroslava Valacha

#### „Glykobiologie nádorů hlavy a krku“

Disertační práce je v podstatě souhrnem čtyř publikací ve velmi dobrých časopisech (Histochem Cell Biol 2010, IF = 4,727; Int J Cancer 2012, IF = 5, 444; Folia Biol 2013, IF = 1,151; J Oral Pathol Med 2013, IF = 1,628). MDDr. et MUDr. Jaroslav Valach je u práce z roku 2012, které byla udělena výroční cena České anatomické společnosti za nejlepší publikaci roku 2012, prvním autorem. U ostatních je členem poměrně početného pracovního týmu. Zde by bylo určitě vhodné, dokonce žádoucí, aby autor explicitně uvedl svůj podíl na konečných výsledcích.

Disertace, tak jako dlouholetá a světově uznávaná práce celého týmu vedeného prof. MUDr. Karlem Smetanou DrSc. Jr., je zaměřena na nádory hlavy a krku, možné příčiny jejich vzniku, úlohu galektinu - 1 a galektinu - 9 při regulaci nádorového bujení a jako možných prognostických znaků a konečně na úlohu CAF (cancer-asociujících fibroblastů) v nádorovém mikroprostředí. Galektin-1 je lektin, který ovlivňuje buněčnou adhesi a má růstově - regulační schopnosti. Je v nádorovém stromatu bohatě exprimován a společně s TGF -  $\beta$ 1 indukuje konverzi fibroblastů na myofibroblasty. Zvýšená exprese galektinu-1 byla popsána i v granulační tkáni hojící se rány a přispěla tak k vyslovení názoru, že nádor se podobá ráně, která se nehojí (Dvorak 1986). U nádorů s významnou expresí galektinu-1 a četnými myofibroblasty byla pozorována pozitivní korelace s expresí některých dalších genů, která má souvislost se špatnou prognózou onemocnění. CAF izolované z nádorové tkáně jsou vysoce biologicky aktivní a produkují rozpustné pro-růstové faktory IGF-2 a BMP - 4, které jsou schopné ovlivnit diferenciaci zdravých keratinocytů směrem k nádorovému fenotypu. Na rozdíl od galektinu-1, galektin-9 je nalézán pouze ve zdravé tkáni. Bylo konstatováno, že exprese galektinu-9 se ztrácí již během vzniku tkáňové dysplasie a není posléze prokazatelná ani při definitivní maligní transformaci. Proto by nepřítomnost galektinu - 9 mohla být využita jako prognostický faktor upozorňující na reálné nebezpečí vzniku pozdějšího karcinomu. Chemokin CXCL-1 a interleukin-8 jsou prozánětlivé cytokiny podporující nádorovou progresi. Jsou produkovány jak normálními dermálními fibroblasty, tak i CAF z dlaždicových karcinomů nádorů hlavy a krku po stimulaci jak zdravými, tak nádorovými epitelovými buňkami. Stimulace normálních dermálních fibroblastů ale je, na rozdíl od fibroblastů izolovaných z nádorové tkáně, časově omezená.

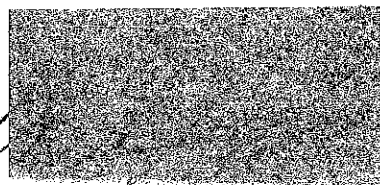
Práce je po formální stránce přímo vzorná.

K autorovi mám několik otázek: 1) konstatuje se, že stromální exprese galektinu-1 koreluje v dlaždicových karcinomech hlavy a krku ve špatnou prognózu pro pacienta. Souhlasím, že by to mohl

být prognostický faktor, ale prosila bych o vysvětlení, jak by mohl být využit při podpoře hojení ran, 2) jaké přerušení komunikace mezi CAF a nádorovými buňkami by mohlo být reálně využito pro protinádorovou terapii? Na co by se měl vývoj moderních léčiv soustředit?

Práce Valach, J. et al: *Smooth muscle actin-expressing stromal fibroblasts in head and neck squamous cell carcinoma: increased expression of galectin-1 and induction of poor-prognosis factors* byla oceněna Cenou Alberta Schweitzera za lékařství za rok 2012. Kromě toho je autor spoluautorem patentu č. 302 505 *Použití galektinů a způsob přípravy myofibroblastů a nanovláken extracelulární matrix.*

Cíle disertace patří k mimořádně aktuálním otázkám, které si současná onkologie klade. K řešení bylo využito moderních metod včetně molekulárně-biologických, a proto konstatuji, že se jedná o velmi kvalitní disertační práci, kterou MDDr. et MUDr. Jaroslav Valach prokázal schopnost samostatného tvůrčího myšlení a schopnost kriticky hodnotit výsledky vlastního vědeckého bádání. S obratností se pohybuje v poměrně složité problematice a složitých interpretacích použité literatury. Získané vědecké výsledky jsou nové a najdou využití nejen v dalším teoretickém bádání, ale pravděpodobně i v onkologické praxi. Disertant má předpoklady pro samostatnou tvůrčí činnost, a proto s plnou odpovědností doporučuji odborné komisi, aby mu byl na základě předložené disertace udělen vědecký titul Ph.D.



30. prosince 2013

Prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.