

## Posudek oponenta dizertační práce

**Název práce:** Prognostic and predictive biomarkers of glial tumors of the central nervous system in the context of personalized medicine

**Autor:** Ing. et Ing. Jiří Polívka,

**Pracoviště:** Ústav histologie a embryologie LFUK v Plzni

**Oponent** Doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA

**Pracoviště:** II.interní klinika LF UK v Plzni

Dizertační práce Ing. et Ing. Jiřího Polívky byla vypracována na Ústavu histologie a embryologie LFUK v Plzni a je primárně zaměřena na řešení problematiky prognostických a prediktivních biomarkerů u nemocných s gliovými nádory mozku. Dizertační práce má celkem 94 stran. Dále práce obsahuje 19 příloh v podobě specificky zaměřených původních publikací autora. Jedná se o tři původní články (2x s IF, 1x bez IF), kde je ve dvou případech prvním autorem. Dále se jedná o soubor 9 přehledových článků (8x s IF), kde je Ing. Polívka prvním autorem u 5 prací. Dále je uvedeno 7 prací, kde je Ing. Polívka spoluautorem. Citováno je 248 recentních odkazů na literaturu, přičemž ve 3 případech jde o autocitaci autora k dané problematice.

Práce je členěna na teoretickou část, která je věnována charakteristice jednotlivých typů gliových nádorů mozku (glioblastom, oligodendrogliom a low-grade gliomy). Autor zde podrobně charakterizuje biologickou aktivitu a histopatologii jednotlivých typů nádorů, věnuje se rozboru molekulárně genetických znaků, úloze prognostických a prediktivních biomarkerů. Protože konvenční léčebné metody mají u těchto nádorů své limity, věnuje se autor podrobně perspektivě nových léčebných postupů, včetně léčby cílené a imunomodulační. Součástí teoretického úvodu je i kapitola, která se věnuje změnám v současné WHO klasifikaci nádorů mozku. Následuje zpracování vlastního souboru nemocných (44 nemocných s glioblastomem, 23 nemocných s anaplastickým oligodendrogliomem). Autor jasně formuluje pracovní hypotézu: sledovat u nemocných s glioblastomem jako biomarker mutaci IDH1 R132H, u nemocných s oligodendrogliomem sledovat chromozomální aberaci kódeci 1p/19q. Pro obě skupiny nemocných autor jasně charakterizuje jednotlivé soubory, způsob izolace DNA, způsob detekce sledovaných mutací a způsob statistického zpracování výsledků. Vlastní výsledky jsou pro obě skupiny sumarizovány celkem v 6 tabulkách a 8 grafech s doprovodným textem. V následné diskuzi autor komentuje dosažené výsledky

v porovnání s dosud prokázanými výsledky ve světě. Následuje přehledný závěr, kde autor jasně charakterizuje dosažené výsledky a jejich praktický přínos pro klinickou praxi.

Dizertační práce přinesla následující nové poznatky:

1. Nemocní s glioblastoma multiforme a mutací IDH1 R132H mají signifikantně delší čas dogrese onemocnění, lepší celkové přežití a vyšší terapeutickou odpověď než nemocní bez mutace. Mutace IDH1 R132H byla pozorována v populaci nemocných ve vyšším procentu, než bylo dosud známo.

Výsledky této studie byly zařazeny do metaanalýzy, která přispěla k zařazení IDH do nové klasifikace nádorů CNS WHO 2016.

2. Nemocní s oligodendrogliomem a s kodelecí 1p/19q mají signifikantně delší čas dogrese onemocnění a lepší celkové přežití. U nemocných s kodelecí 1p/19q byla pozorována lepší terapeutická odpověď na léčbu RT+PCV, než na samotnou radioterapii, čímž byl potvrzen silný prediktivní význam tohoto markeru.

Mohu konstatovat, že téma této dizertační práce je aktuální, a dizertace bezpodmínečně splnila svůj účel. Ing. Polívka potvrdil hypotézy dizertační práce validním klinickým výzkumem. Použité metodiky (laboratorní vyšetření, statistická analýza) jsou recentní. Na základě těchto metodik přinesla tato dizertační práce zcela nové poznatky s bezprostřední implementací do klinické praxe (aktualizace WHO klasifikace nádorů CNS).

#### **K autorovi dizertační práce mám následující otázky k diskuzi:**

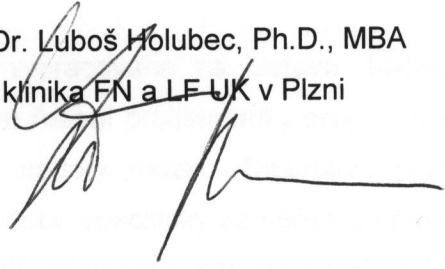
1. Jaká jsou současná doporučení pro využití diskutovaných biomarkerů u primárních nádorů CNS v České Republice? Jsou tato doporučení respektována v klinické praxi?
2. Je možné stanovit biomarkery primárních nádorů CNS také bez dostupného histologického vzorku nádoru pomocí neinvazivních, nebo miniinvazivních metod?
3. Jakým směrem bude dál pokračovat Váš výzkum? Hodláte potvrdit tyto výsledky na větším souboru nemocných v rámci multicentrické studie? Jak chcete prezentované poznatky dále rozšířit?

## Závěr

Předložená dizertační práce Ing. et Ing. Jiřího Polívky dokládá jeho významnou orientaci a erudici v problematice prognostických a prediktivních biomarkerů u primárních nádorů CNS. Závěry jeho dizertační práce a prací v odborném písemnictví mají přínos pro odbornou společnost doma i v zahraničí, s výhledem na uplatnění v běžné klinické praxi. Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce a splnil veškeré požadavky kladené na dizertační práce v daném oboru.

**Autor předložil práci, která splňuje požadavky § 47 VŠ zákona č. 111/1998 Sb. Mohu ji tedy plně doporučit k obhajobě a doporučuji udělení vědecké hodnosti Ph.D.**

Doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., MBA  
II. interní klinika FN a LF UK v Plzni



V Plzni dne 11. prosince 2016