

Oponentský posudok dizertačnej práce MUDr. Tomáša Brtnického „Ovlivnění imunologických parametrů po radikálních operacích a konsolidační léčbě karcinomu ovárií“

Zvolená téma je mimoriadne aktuálna pretože v prísne stratifikovaných skupinách pacientok s karcinómom ovária hľadá stratégiu liečby minimal residual disease (MRD) po radikálnych operáciach. Významnú časť práce autor venuje možnosti využitia zmien imunologických parametrov pri monitorovaní liečebnej odpovede.

Prvá časť dizertácie je venovaná etiopatogenéze karcinómu ovária, charakteristike nádorových buniek a mechanizmov protinádorovej imunity. Významnou črtou dizertácie je dôsledná stratifikácia na základe prognostických faktorov (klinické štádium).

K tejto kapitole si dovoľím poznámku. V texte stojí, že nemožno likvidovať všetky nádorové bunky. Pravda je ešte nepriaznivejšia. Odpoveď na chemoterapiu sa riadi kinetikou 1. rádu – po každom terapeutickom zásahu klesá nádorové bremeno o jeden rád (z 10^{12} na 10^{11} , z 10^{11} na 10^{10} , z 10^{10} na 10^9) = nádoru 1 g, priemeru 1 cm – obsahuje približne 10^9 nádorových buniek; ďalšie pokračovanie chemoterapie je obvykle nemožné pre toxicitu. Po indukčnej chemoterapii ostáva 10^{4-5} nádorových buniek, ktoré sú nedetekovateľné. Tu je úloha pre v minulosti používaný pojem imunitný dozor; dnes sa razí skromnejší termín imunokorekcia.

Kľúčová je subkapitola venovaná vlastnostiam nádorových buniek. V tejto oblasti je významná práca GP Bunna a spol. definujúca tzv. imunitnú editáciu; ide o interakciu nádorových buniek a mechanizmov imunitnej odpovede. Táto prebieha na 3 úrovniach:

- editácia, rovnováha a únik. V tejto súvislosti si dovoľujem pripomenúť práce autorov D Hanahan a RA Weinberga „The hallmarks of Cancer“ The cells 2000/2011. Tieto práce sumarizujú kľúčové charakteristiky/znaky nádorového tkaniva a proces kancerogenézy. Išlo o najcitovanejšie práce v histórii tohto renomovaného časopisu (Google Sholars 12 000 citácií, článok vo Wikipedii, 28 000 [www.stránok](#))

Ide o nasledujúce znaky - udržanie proliferáčnej signalizácie, únik pred supresormi nádorového rastu, odolnosť voči apoptóze, udržanie replikačnej nesmrteľnosti, indukcia angiogenézy, aktivácia invazivity a MTS potenciálu, reprogramovanie metabolizmu (nádorová glykolýza-Warburgov efekt, oxidačný stres), únik (escape) pred imunitnou deštrukciou.

- Po neúspechoch vysokodávkovanej chemoterapie, vyššie menovaný D. Hanahan navrhol v roku 2000 „metronomickú chemoterapiu“ - MCT nízkymi dávkami bez dlhších prestávok. Jej efekt sa vysvetľuje selektívnou inhibíciou proliferácie a indukciou apoptózy endotelií, teda antiangiogénu, účinok T reg bunky, indukcia nádorovej dormancie a cell escape spod imunokorekcie.

Skúsenosti autora dizertácie, ktorý aplikoval MCT v rámci konsolidačnej liečby MCT, podobne ako v literatúre nejednoznačné.

Podnetné sú výsledky stanovovania Treg v periférnej krvi – zvýšené hladiny vedú k supresii protinádorovej imunity a následne k progresii ochorenia.

Perspektívne je štúdium vplyvu cytostatík, hlavne doxorubicínu na indukciu tumor špecifickej imunity. Cytostatiká navodia poškodenie DNA a PARP inhibítory blokujú reparáciu DNA. Doxorubicin je interkalant dvojšpirály DNA.

V protinádorovej imunite hrajú dôležitú úlohu dendritické bunky (DC) prezentujúce antigén.

Pochádzajú z kostnej drene, sú v nezrelom stave a aktivujú efektorové T lymfocyty. Autor dizertácie správne odlišuje fyziologickú smrť bunky realizovanú apoptózou, ktorá je neimunogénnym procesom. Imunogénna smrť bunky indukuje špecifickú imunitnú odpoveď. Je charakterizovaná povrchovou expresiou chaperonov (heat shock propteins- HSP 70 a 90. Tieto indukujú dozrievanie dendritických buniek, prijatie a prezentáciu antigénov na povrchu DC – poukazujú na imunogénnu smrť bunky. Významnou prednosťou práce je, že sledované imunologické parametre boli obozretne interpretované v skupinách chorých podľa klinického štádia po radikálnych operáciach. Išlo teda o minimal residual disease/ NED – non evidence of disease.

Zaujímavé, i keď nejednoznačné sú výsledky MCT v rámci udržiavacej (maintainance) liečby.

Dizertačná práca je príkladom translačného výskumu, ktorý má perspektívu nielen z noetického hľadiska, ale aj využitia pri lôžku chorých.

MUDr. Tomáš Brtnickiý v texte i v priložených separátnych výťažkoch dokázal schopnosť samostatne vedecky pracovať .

Dovolím si jednu otázku týkajúcu sa nálezu hyperkalciémie u pacientok s jasnobunkovým karcinómom. Išlo pravdepodobne o ektopickú tvorbu parathormónu tumormi , teda o paraendokrinný syndrom. Mala by to potvrdiť hladina parathormónu v krvi.

Dovoľujem si po prezentácii, diskusii a hlasovaní v komisii odporúčam udeliť MUDr. Tomášovi Brtnickému titul „Ph.D.

V Trnave 30. 8. 2015

prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc.
oponent