

Příloha 6: Posudek oponenta habilitační práce

**Masarykova univerzita
Lékařská fakulta**

**Uchazeč: MUDr. Igor Puzanov, MSCI, FACP
Pracoviště: Vanderbilt University, Nashville, USA
Habitační práce: Vývoj léků pro solidní nádorová onemocnění**

**Oponent: Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
Pracoviště: Dermatovenerologická klinika 3. LF UK, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10**

Text posudku:

Habilitační práce MUDr. Puzanova se skládá ze 3 kapitol tvořených původními pracemi publikovanými v peer reviewed časopisech či učebnicích opatřených komentářem. Každá kapitola je shrnutím práci obecně shrnujících poslední vývoj v oblasti cílených terapií solidních nádorů včetně terapií zaměřených na ovlivnění angiogeneze, přerušení buněčné signalizace a aktivaci imunitního systému u pacientů s kolorektálním karcinomem, renálním karcinomem a maligním melanomem. Česká republika patří k zemím s největší incidencí kolorektálního karcinomu a též s prudkým růstem výskytu jak renálního karcinomu, tak i melanomu. Jedná se tedy o vysoce aktuální téma.

První kapitola zpracovává téma vývoje nových léků pro pacienty s kolorektálními nádory. Práce na 19 stranách shrnuje pokrok v léčbě nádorů kolorekta po zařazení nových chemoterapií (oxaliplatin a irinotekan), cílené terapie zaměřené na blokádu angiogeneze (bevacizumab) a dvou monoklonálních protilátek blokujících receptor pro epidermální růstový faktor (cetuximab a panitumumab). Za posledních deset let se medián doby přežití u pacientů ve čtvrtém stadiu této choroby zlepšil z 12 na více než 24 měsíců, avšak problémem zůstávají vysoké náklady na léčbu, nedostatek biomarkerů pro selekci pacientů a pouze nevýrazné zlepšení dlouhodobě přežívajících pacientů. Práce obsahuje 33 citací a byla zařazena jako kapitola v učebnici *Colorectal Cancer*, Cassidy, J., Van Cutsem E., Johnston, P.G. (eds.), 2006; s. 317-335.

Ve druhé kapitole doktor Puzanov zpracovává problematiku nových léků pro pacienty s nádory ledvin. Zařazeny jsou dvě již vydané souhrnné a jedna původní práce. Obě souhrnné práce podávají ucelený obraz pokroku v léčbě nádorů ledvin v éře cílených terapií. Cílené terapie zaměřené na blokádu VEGF (sorafenib, sunitinib, bevacizumab) a mTOR (temsirolimus) vedly k prodloužení mediánu doby přežití u těchto pacientů ze 14, na dnešních více než 26 měsíců. Imunoterapie vysokými dávkami IL-2 je však stále jedinou léčbou vedoucí k úplnému vyléčení 5-8% vybraných pacientů. Původní retrospektivní studie podávání IL-2 po předchozí léčbě inhibitory VEGFR naznačuje možné negativní dopady na kardiovaskulární systém. Tato studie byla publikována v časopise *Journal of Immunotherapy*.

Třetí kapitola zpracovává výsledky práce v oblasti vývoje nových léků pro pacienty s maligním melanomem. Zařazena je jedna souhrnná a jedna původní práce vydaná v *Journal of Oncology*, časopisu s vysokým impact factorem. Původní práce popisuje výsledky studie fáze II, ve které byla testována kombinace DTIC + sorafenib. Jednalo se o první pokus kombinovat chemoterapii s cílenou léčbou zaměřenou na blokádu raf. Je též třeba poznamenat, že doktor Puzanov byl druhým autorem nedávné publikace v *New England Journal of Medicine*, popisující výsledky studie fáze I s prvním účinným inhibitorem b-raf, PLX-4032. Pro pacienty s nádory nesoucími mutaci v genu b-raf byla objektivní odpověď 80%, což je v

historii léčby melanomu bezprecedentní výsledek. Přesto zůstává maligní melanom jedním z nejvíce agresivních solidních nádorů.

Autor pracoval s řadou literárních pramenů z posledních let, zmiňuje se však i o relevantních sděleních z let osmdesátých a devadesátých. Všech 86 citací je uvedeno v závěru komentáře k původním pracím.

Práce je připravena s veškerou péčí, obsahuje nejen kvalitně statisticky zpracovaná data, ale i instruktivní obrazovou dokumentaci, která podtrhuje didaktickou úroveň díla. Jedná se o aktuálně zvolené téma, jehož zpracováním se splnil sledovaný cíl. Význam práce spočívá nejen v oblasti zlepšení léčby uvedených nádorů, ale rozšiřuje možnosti dalšího výzkumu v dané oblasti.

Závěr:

Po obsahové i formální stránce splňuje spis MUDr. Igora Puzanova na téma Vývoj léků pro solidní nádorová onemocnění všechny náležitosti, které jsou kladeny na habilitační práci, a proto doporučuji její použití jako podklad pro habilitační řízení.

V Praze dne 4.4.2011

Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA