

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Vojtěch Peřina, Ph.D.

Medikamentózně podmíněná osteonekróza.
Onemocnění COVID-19 mezi zubními lékaři.

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní
onkologické péče MOÚ a LF MU

Habilitační práce MUDr. Vojtěcha Peřiny, Ph.D. se věnuje dvěma tematickým oblastem, a to medikamentózně podmíněné osteonekróze (MRONJ) a onemocnění Covid-19 mezi zubními lékaři. Obě témata jsou kvalitně zpracována, habilitační práce dokumentuje významný klinický dopad vlastní práce autora v obou zmiňovaných oblastech. V případě MRONJ autor, mimo jiné, vycházel ze souboru 557 případů tohoto onemocnění, které v letech 2003-2022 léčili na pracovišti autora. Tento soubor zahrnoval i podskupinu 48 pacientů zařazených do prospektivní klinické studie zkoumající vliv fibrinu bohatého na trombocyty (PRF) na úspěšnost chirurgické léčby MRONJ. Z vlastní práce autor čerpal i při tvorbě odborného stanoviska České stomatologické komory (ČSK) k ošetřování pacientů s MRONJ a své zkušenosti zúročil i při založení celorepublikového registru bisfosfonátových osteonekróz čelisti v ČR, na jehož vzniku se podílel. Nad rámec přiložených komentovaných prací je dr. Peřina prvoautorem práce v impaktovaném zahraničním časopisu, která definovala a navrhla klasifikaci medikamentózně podmíněné osteonekrózy zvučkovodu (MRECO), a to na základě podobností s MRONJ. V části věnované pandemii Covid-19 je doloženo několik odborných doporučení a stanovisek ČSK pro zubní lékaře, jejichž implementace v praxi zcela jistě pomohla k udržení stomatologické péče i za tak složité situace, jakou pandemie a doprovázející protiepidemická opatření způsobovala. Dr. Peřina byl hlavním autorem a koordinátorem jejich autorského týmu. Dále se autor zapojil do plošného celorepublikového šetření prevalence onemocnění Covid-19 u českých stomatologů a jejich postojů k zavedeným protiepidemickým opatřením, včetně očkování proti Covid-19. Získaná data, která byla publikována a tyto práce jsou v habilitační práci komentovány, jsou cenným materiálem pro další zvyšování odolnosti systému stomatologické péče na podobné krize.

I) Hodnocení formální stránky habilitační práce

Po formální stránce se jedná o komentovaný soubor sedmi uveřejněných vědeckých prací ze dvou tematicky odlišných oblastí o celkovém rozsahu 143 stran. Z hlediska obsahu jsou obě tematické oblasti opatřeny souhrnem současných znalostí v dané problematice, po kterém následují samostatně komentované publikace. V rámci uvedených souhrnů a v komentářích

vlastních výsledků autor shrnuje a diskutuje poznatky z celkem 288 literárních zdrojů, což svědčí i o komplexnosti zpracované problematiky. Přitom v případě prvního tématu, medikamentózně podmíněné osteonekrózy, které pro lékařskou a vědeckou komunitu není, na rozdíl od problematiky Covid-19, novým, bylo 72 ze 190 zpracovaných citovaných informačních zdrojů (38 %) publikováno v posledních 5 letech. To dokazuje jeho stálou aktuálnost.

Habilitační práce je zpracována přehledně a srozumitelně, k čemuž přispívá i jednotná úprava kapitol a řada názorných obrázků, tabulek a grafů v přiložených publikacích, doplněných o dalších 5 tabulek a 5 grafů v úvodních částech.

Připomínky:

Z formálního hlediska k práci nemám žádné zásadní výhrady. Několik málo gramatických nedostatků by zcela jistě odstranila případná jazyková korektura, nesnižují však jazykovou úroveň práce, včetně správně používané odborné terminologie. V případě tabulky č. 1 a grafu č. 1 bych jeho popisek doplnil o konstatování, že se jedná o případy pacientů léčených pro MRONJ způsobenou bisfosfonáty. Neboť bez přečtení si kapitoly č. 2.5.7, které jsou součástí, z nich vyplývá pokles incidence MRONJ, čemuž tak ve skutečnosti není, což je v příslušné kapitole vysvětleno. Z mého subjektivního pohledu, což je nad rámec požadavků níže uvedené směrnice, bych práci v obou odborných částech doplnil o závěry, ve kterých bych uvedl i případná očekávání nebo potřeby/výzvy v dané oblasti. Věřím, že toto bude zmíněno v rámci přednášek pro odbornou veřejnost a vědeckou radu.

Ve vztahu k naplnění článku 5 aktuálního znění směrnice MU „Habilitační řízení a řízení jmenování profesorem“, **konstatuji, že úvodní stati a komentáře jsou v rozsahu odpovídajícím standardní situaci v oboru a dostatečně charakterizují stav problematiky, cíle prací, použité metodiky a dosažené výsledky.** Práce je opatřena anglickým abstraktem. Z doložených publikací vyplývá autorský podíl uchazeče. V případě odborných stanovisek České stomatologické komory, která dokazují praktické využití v habilitační práci předkládaných poznatků, je doloženo potvrzení prezidenta komory o hlavní autorské a koordinační roli dr. Peřiny při jejich vzniku.

II) Hodnocení obsahové stránky habilitační práce

Všechny komentované publikace prošly „peer-review“ recenzním řízením v odborných periodících, tedy nepovažuji za přínosné je dále hodnotit z pohledu zvolených metod, použitého materiálu a dosažených výsledků. Při podrobném studiu habilitační práce jsem v jejím obsahu neshledal žádných závažných nedostatků. K odborné obsahové stránce bych měl pouze několik připomínek a k oběma zajímavým tématům 5 níže uvedených dotazů.

Připomínky:

1) Formulace, že „zhoubné nádory nemetastazují difúzně nebo náhodně do všech orgánů a tkání“ (kapitola 2.3.1.2), je sice v kontextu dalšího vysvětlení pro postižení skeletu metastázemi solidních nádorů použitelná, z hlediska klinické praxe však zřejmě není dogmatem. Nezřídka pozorujeme difúzní postižení tkání/orgánů, vzácně pozorujeme i metastázy v lokalitách neobvyklých a/nebo nepříznivých pro růst nádorových buněk, jako například ve svalech, nebo i oční čočce. V literatuře jsem dokonce našel kazuistiku popisující metastatické postižení kořenů zubu.

2) Informace uvedená v kapitole 2.4.1.2, že selektivní modulátory estrogenových receptorů selektivně působí na receptory pro estrogen jen v kostní tkáni a v endotelu a nestimulují proliferaci endometria je pravdivá pouze pro zmiňovaný ralofixen, nikoliv pro celou skupinu, zejména majoritně používaný tamoxifen.

3) U jinak podrobného výčtu léčiv asociovaných s MRONJ (viz tabulka č. 2) bych z praktického hlediska ocenil uvedení i rizika vzniku této komplikace, je-li taková informace známá a/nebo jednoduše popsatelná.

4) V jinak bezchybném a výstižném popisu průběhu pandemie Covid-19 je konstatování, že „s koncem března 2020 se zlepšila dostupnost osobních ochranných pomůcek“ distribuovaných zubařům za účelem ochrany proti šíření kapénkové infekce Covid-19, zřejmě překlepem v měsíci, což ostatně vyplývá i z dalších informací uvedených v příslušné kapitole.

Dotazy:

Ve vaší práci popisujete proces kostní remodelace (kapitola 2.1), který je závislý na rovnováze činnosti osteoklastů a osteoblastů, jehož narušení hraje zásadní roli v patogenezi medikamentózně podmíněné osteonekrózy. Přitom uvádíte důležitý význam RANK/NF- κ B signální dráhy na straně osteoklastů a Wnt/ β -cateninová signální dráhy na straně osteoblastů.

Dotaz č. 1) Předmětem výzkumu v oblasti prevence nádorů prsu u populace žen s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění je i strategie inhibice RANK receptoru, který hraje důležitou roli v diferenciaci luminálních progenitorových buněk prsní žlázy. Za tímto účelem již probíhají u premenopausálních žen klinické studie s denosumabem, inhibitorem RANK ligandu, jehož použití je asociováno s MRONJ. Jaké vidíte riziko rozvoje MRONJ v případě takovéto indikace denosumabu? Jaká byste doporučil preventivní opatření k případnému snížení rizika MRONJ u této populace žen? Budou se lišit od indikací, ve kterých je nyní denosumab používán?

Dotaz č. 2) Nadměrná aktivace Wnt/ β -cateninové signální dráhy je důležitým mechanismem kancerogeneze u řady solidních tumorů a hematologických malignit a v současnosti probíhá

několik klinických studií fáze I a II s inhibitory jednotlivých signálních molekul této dráhy, včetně Wnt ligandů, frizzled receptoru nebo CBP a β -catenin. Tyto studie zahrnují i pacienty s mnohočetným myelomem a metastatickým karcinomem prsu, kde se navíc používají léčiva asociovaná s MRONJ. Je v patogenezi MRONJ prokázáný kauzální vztah k dysregulaci Wnt/ β -cateninové signální dráhy, nebo lze takto pouze hypoteticky usuzovat na základě jejího významu při diferenciaci osteoblastů? Lze předpokládat, že terapeutické ovlivnění Wnt/ β -cateninové signální dráhy ve smyslu její celkové inhibice může představovat významné riziko v rozvoji MRONJ, a to i bez souběžného podávání bisfosfonátů či RANKL inhibitorů? Existují v oblasti dentice anomálie/patologické stavy, které jsou asociované s dysregulací Wnt/ β -cateninové signální dráhy?

Dotaz č. 3) V práci uvádíte, že první popis souboru pacientů s bolestivě obnaženou kostí čelisti, u kterých probíhala léčba bisfosfonáty byl publikován v roce 2003, přičemž k definici bisfosfonáty podmíněné osteonekrózy čelisti došlo až v roce 2007. Přitom do klinické praxe užívání bisfosfonátů vstoupilo již v roce 1995 a jedním z rizikových faktorů vzniku MRONJ je kumulativní dávka léčiva. Čím lze vysvětlit tento relativně dlouhý odstup mezi zavedením léčiva do praxe a popisem/klasifikací jeho nežádoucího účinku s významným dopadem na kvalitu života léčených osob? Je popsán časový interval nebo medián, kdy nejčastěji dochází ke vzniku MRONJ v souvislosti s podáváním bisfosfonátů nebo denosumabu? Sledovali a hodnotili jste tento parametr na úctyhodném souboru 557 případů pacientů s MRONJ léčených na vašem pracovišti?

Dotaz č. 4) V kapitole 2.3.1.2 věnované procesu metastazování solidních tumorů uvádíte, že: „Ve zdravém organismu nedochází k migraci a invazi buněk jednoho orgánu do orgánu jiného.“ Je toto konstatování i mimo kontext uvedené kapitoly obecně pravdivé?

Dotaz č. 5) I vzhledem k tomu, že stomatologů je v ČR podobný počet jako praktických lékařů, bylo v době pandemie Covid-19 uvažováno o jejich zapojení do preventivních opatření proti šíření tohoto onemocnění, ať již formou provádění antigenního testování, k čemuž nakonec i došlo a toto bylo předmětem i Vámi publikovaného šetření, tak i vakcinace proti Covid-19, ke které byla ochota ze strany České stomatologické komory. Myslíte si, že této pozitivní zkušenosti je možné využít i v případě onkologických preventivních programů, u nichž je žádoucí zvýšit pokrytí cílové populace, která současně navštěvuje stomatology? Např. depistáž rizikových kuřáků (projevy kouření jsou viditelné v orální oblasti) a jejich referování pro screening karcinomu plic nebo třeba i vakcinace dívek a chlapců proti HPV (HPV způsobuje nádory i v orální oblasti) nebo alespoň motivace k této vakcinaci? Kde vidíte případná úskalí?

III) Závěr

Souhrnně lze konstatovat, že **habilitační práce** MUDr. Vojtěcha Peřiny, Ph.D. „Medikamentózně podmíněná osteonekróza. Onemocnění Covid-19 mezi zubními lékaři“

jednoznačně přináší nové významné vědecké poznatky a splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Stomatologie. Z těchto důvodů doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro daný obor.

Marek Svoboda

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče
a Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
E.mail: msvoboda@mou.cz

V Brně, dne 30.4.2024