

## Posudek dizertační práce:

„Vliv nádorového mikroprostředí, buněčné a humorální imunity na patogenezi nádorových onemocnění.“

MUDr. Jan Špaček

**Oponent:** MUDr. Kateřina Kopečková, PhD.

2. LF UK, Fakultní nemocnice Motol, Praha

### Aktuálnost řešení tématu:

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice a lze v nejbližších letech očekávat nárůst incidence. I přes zavedení nových léčebných strategií a molekul cílené terapie do standardní klinické praxe zůstává většina pokročilých onemocnění nevléčitelná. Základní i klinický výzkum se zaměřuje na poznání mechanismů vlivu nádorového prostředí a hostitelova imunitního systému na vznik a růst nádorových chorob. Dvě stanovené hypotézy zvýšené koncentrace imunosupresivních cytokinů v plazmě onkologicky nemocných způsobujících možné defekty v protinádorové imunitě a přítomnost subpopulací T lymfocytů v nádorové tkáni jako přirozené ochrany organismu ředstavují východiska disertační práce. Autor si stanovil tři základní cíle: srovnání pronádorových plazmatických koncentrací TGF-beta a VEGF a faktorů buněčné a humorální imunity a u zdravých jedinců a jedinců s nádorovým onemocněním, třetím cílem bylo stanovení tumor infiltrujících lymfocytů v nádoru. Hypotéza rozdílného stavu imunitního systému a jeho korelace s odpovědí na léčbu, rychlostí progresu a jeho prognóza formulovala další čtyři budoucí cíle.

Tato práce řeší nanejvýše aktuální téma jak v oblasti onkologického výzkumu tak klinické praxe a léčebné strategie.

### Použité metody a postupy:

Autor v úvodní části podává přehled základů nádorové imunologie, epidemiologie a základních léčebných přístupů u kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu, z kterých je vybrána skupina nemocných pro ověření hypotéz disertační práce. První dva soubory pacientů jsou vybrány z pacientů Onkologické kliniky 1.LF UK a VFN, třetí soubor pacientů pro hodnocení Immunoscore byl vybrán z mezinárodního výzkumného projektu, na kterém se autor podílel. Laboratorní metody stanovení populací T lymfocytů, ELISA metody a postupy vyšetření nádorového prostředí metodou Immunoscore jsou jasně popsány. Stanoveným cílům práce odpovídá též výběr metod statického hodnocení.

### Výsledky práce

Výsledky práce jsou prezentovány ve třech souborech korelujícím se stanovenými cíli a metodikou práce. Výsledky práce potvrdili první hypotézu zvýšené hladiny imunosupresivních pronádorových cytokinů v séru nemocných s hormonálně rezistentní karcinomem prsu a pacientů s lokalizovaným kolorektálním karcinomem oproti zdravým kontrolám. Snížené parametry buněčné imunity u stejné skupiny nemocných potvrdily druhou hypotézu disertační práce. Výsledky velkého mezinárodního výzkumného projektu prokázaly význam přítomnosti tumor-infiltrujících lymfocytů metodou Immonoscore jako možného prognostického faktoru u nemocných s kolorektálním karcinomem.

### Kvalita formálního zpracování disertace

Disertační práce je jasně strukturována. Přesně jsou formulovány východiska, předpoklady a cíle práce. Celá práce se vyznačuje vysokou kvalitou zpracování, včetně použité literatury. Autor prokázal nejen schopnost samostatné vědecké práce, schopnost formulování jasných hypotéz a cílů ale i též schopnost práce v mezinárodním vědeckém prostředí. Výsledky této práce validované na větším souboru mohou ovlivnit významně strategii protinádorové imunoterapie a systémové léčby nádorových onemocnění.

Tato dizertační práce jednoznačně prokázala předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a udělení titulu Ph.D. za jménem.

MUDR. Kateřina Kopečková, PhD

V Praze 20. července 2020