

Komu:

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky
Kateřinská 32
128 01 Praha 2

Praha, 10. února 2022

Věc: Oponentský posudek habilitační práce

Jméno autora: MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Pracoviště autora: Dermatovenerologická klinika 1.LF UK a VFN Praha

Název práce: Nádorové mikroprostředí melanomu

Oponent: doc. MUDr. Jan Bauer, CSc. MBA

Rozsah práce: 119 stran (*v přepočtu ~185 standardních normostran*)

Členění práce: Úvod (kapitola 1) 7 stran; přehled současných poznatků o biologii, diagnostice a léčbě melanomu (kapitoly 2 a 3) 25 stran; přehled aktuálních poznatků o nádorovém mikroprostředí melanomu, jeho složení a vztahu ke klinickému vývoji, chování a léčbě (kapitola 4) 24 stran; nádorová rezistence a nádorové biomarkery melanomu (kapitola 5) 22 stran; vlastní práce (kapitoly 6-9) 41 stran. Odborný text je doplněn seznamem použitých zkratk.

Seznam citované literatury: 494 položek (kapitola 10), z toho 47% publikace z období 2016-2021; 53% z období do roku 2015 včetně. Všechny reference uvedené v jednotném standardním formátu.

Přílohová část: Celotextové přetisky 16 odborných článků v anglickém jazyce z období 2015-2021, které dokumentují experimentální i klinickou práci autora, jak z hlediska metodologického, tak výsledků a jejich interpretace.

Formální zpracování habilitační práce: Celkově hodnotím jako velmi dobré. Na některé formální textové chyby, většinou překlepy nebo jazykové nepřesnosti, jsem autora upozornil a požádal ho o opravy. Tyto chyby však nemají žádný dopad na odbornou stránku habilitační práce.

Zpracování odborného obsahu práce: Text a jeho členění odpovídá současnému stavu problematiky v plné míře. Literární zázemí a přiměřenost citovaných pramenů rovněž plně odpovídá tématu habilitační práce.

Vlastní práce: Habilitační práce je z mého pohledu oponenta koncipována jako souhrnný přehled dosavadní experimentální a klinické činnosti habilitanta. Cílem této činnosti je hledání nových biologických ukazatelů, které by při jejich ověření v klinické praxi mohly přispět ke zlepšení či zpřesnění diagnostiky a léčby závažného nádorového onemocnění, které kožní melanom představuje.

Nádorové mikroprostředí představuje biologickou entitu, která rozhodujícím způsobem ovlivňuje jak v pozitivním, tak negativním významu vývoj nádorů a jeho lokálního i vzdáleného šíření. Habilitant, ve spolupráci s dalšími experimentálními a klinickými pracovníky, se zaměřil na hledání a ověřování možných biologických faktorů nádorového mikroprostředí, které mají potenciál stát se klinicky využitelnými biologickými ukazateli. V předkládané práci souhrnně uvádí výsledky své práce v kontextu globálních poznatků. Z hlediska odborného je předkládaná práce na velmi dobré úrovni a její výsledky rozšiřují existující globální poznatky.

Po stránce formální je drobným, nikoliv zásadním nedostatkem to, že v kapitole 6. „Cíle práce“ nejsou tyto cíle jasně definovány. Namísto toho autor zvolil výčet toho nač se práce zaměřuje. Nicméně cíl své experimentální a klinické práce víceméně definoval na konci předcházející kapitoly 5 (str.78, první věta posledního odstavce).

Metodické postupy, měření, pozorování a hodnocení výsledků jsou prezentována podrobně v textech přetisků odborných článků v závěrečné příloze předkládané habilitační práce. Jejich kvalita odpovídá očekávaným

standardům. Výsledky a jejich hodnocení zapadají do kontextu globálního výzkumu v této oblasti.

V souhrnu výsledky potvrzují, že kromě Treg a TAM jsou CAF významnou součástí nádorového mikroprostředí a podílí se na imunosupresivním účinku, který usnadňuje progresi a šíření nádoru. Současně ukazují na význam zvýšených hladin IL-6, IL-8, CXCL-1, které mohou být secernovány právě CAF a jejichž inhibicí lze snížit invazivní a metastatický potenciál melanomu. V této souvislosti je důležité i zjištění pozitivní korelace mezi expresí IL-6 a IL-8 a jejich receptorů v nádorové tkáni a nádorovém mikroprostředí a pokročilostí a progresí melanomu. Za významnou považují práci zabývající se abskopálním účinkem kryolizace melanomu ve vztahu k léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity. Práce je postavena jako případová studie pacienta s metastazujícím melanomem, který byl léčen anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem, která po dokončení 4 léčebných cyklů zůstala bez klinicky významné odpovědi, naopak v odstupu došlo k výrazné progresi, s tvorbou nových metastáz v kůži lymfatických uzlinách a játrech. Provedená paliativní kryoterapie rozsáhlé ulcerující metastázy v kůži a podkoží došlo v průběhu 2 měsíců po kryolizaci k úplnému zhojení této léze a současně k vymizení nijak neošetřených metastáz. Došlo ke kompletní remisi, která trvala déle než jeden rok. Pacient poté ve věku 79 let umírá na infarkt myokardu. Při autopsii nebyly zjištěny žádné známky nádorového postižení. V průběhu léčby a sledování pacient byla provedena sériová zobrazovací, histopatologická, imunohistochemická vyšetření, která jednoznačně dokumentují velmi silný abskopální efekt paliativní kryoterapie. Uvedená práce je první a dosud jedinou zveřejněnou a precizně zpracovanou klinickou prací na dané téma.

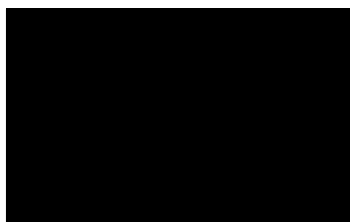
Originalita habilitační práce: Celá práce je založena na původní experimentální a klinické činnosti habilitanta a z tohoto pohledu ji v souladu s vyjádřením prof. MUDr. Cetkovské, Ph.D. hodnotím jako originální.

Celkové hodnocení práce: Práce jako celek nejen potvrzuje již existující poznatky v oblasti biologie, diagnostiky a léčby melanomu, ale v některých částech přináší i nové a klinicky důležité poznatky a informace.

Práci doporučuji přijmout v předkládané formě a na jejím základě doporučuji udělit habilitantovi, MUDr. Ondřeji Kodetovi, Ph.D. titul docenta pro obor dermatovenerologie.

Oponentský posudek vypracován dne 10. února 2022

Vypracoval: doc. MUDr. Jan Bauer, CSc.



Podpis oponenta MUDr. Jana Bauera