Posudek na dizertační práci

Název: Imunologické rysy karcinomu jícnu a jejich vliv na prognózu a terapii

Autor: MUDr. Martin Šnajdauf

Předkládaná dizertační práce je věnována komplexnímu zkoumání různých imunologických aspektů karcinomu jícnu. Tato práce se hlouběji zaměřuje na klinické chování tohoto zhoubného nádoru, stávající terapeutické možnosti a výzkum imunitních infiltrátů v těchto nádorech. Cílem této práce bylo přinést nový pohled na prognostické faktory a léčebné strategie spojené s touto diagnózou. S ohledem na aktuální trendy v oblasti kombinovaných imunoterapeutických přístupů nabízí tato dizertace důležitou diskuzi o významu studia imunitních profilů i v případě karcinomu jícnu. Komplexní analýza této problematiky přispívá k rozvoji léčebných možností a k lépe informovaným rozhodnutím v onkologické praxi.

Po odborné stránce tato práce představuje komplexní a detailní analýzu problematiky karcinomu jícnu. V jejím teoretickém úvodu autor pečlivě a didakticky prezentuje všechny nezbytné informace, které jsou klíčové pro pochopení významu tohoto tématu. V průběhu práce autor rozvíjí téma tím, že se zabývá epidemiologií karcinomu jícnu, podrobně zkoumá rozdíly mezi dvěma hlavními histologickými typy tohoto nádoru, konkrétně adenokarcinomem a dlaždicobuněčným karcinomem jícnu. Dále se zaměřuje na klinickou manifestaci tohoto onemocnění a metody diagnostiky, což přispívá k hlubšímu porozumění jeho komplexnosti. V neposlední řadě se práce podrobně věnuje současným možnostem léčby karcinomu jícnu, zahrnující jak chirurgické přístupy, tak i nechirurgické terapeutické postupy. Autor tímto způsobem poskytuje komplexní a aktuální přehled o této malignitě.

Vlastní specializovaná část práce se skládá ze **tří publikací**, které se věnují imunitním infiltrátům v karcinomu jícnu, jejich významu a novým možnostem v budoucí léčbě tohoto onemocnění.

V první práci autoři zkoumají 62 tkáňových vzorků ze čtyř různých kompartmentů (nádor, peritumorální tkáň, přilehlá zdravá tkáň, lymfatická uzlina) u pacientů

s karcinomem jícnu. Tkáně byly postupně ve spolupráci s Ústavem imunologie zpracovány tak, aby bylo umožněno získání buněčných suspenzí obsahujících tumor-infiltrující lymfocyty. Autoři dále měřili v těchto suspenzích zastoupení nejdůležitějších imunitních populací ($CD8^+$ T buňky, $CD4^+$ T buňky, NK buňky) a hodnotili jejich vztah ke klinicko-patologickým charakteristikám nádoru a rovněž expresi receptorů smrti na těchto buňkách. Mezi nejdůležitější zjištění patřilo, že CD4 T buňky jsou nejvíce zastoupené v uzlinách a směrem k nádoru jejich počty klesají, u NK buněk tomu bylo právě naopak a jejich procentuální zastoupení v lymfatických uzlinách bylo nejnižší. Také exprese receptorů smrti (Fas receptor a death receptor 3) na všech imunitních buňkách směrem k nádoru stoupá. Imunitní buňky se tedy při své cestě k nádoru stávají náchylnější k buněčné smrti. Dalším zásadním objevem bylo, že chemoterapie a aktivní kouření mění nádorové mikroprostředí a významně ovlivňují imunitní infiltráty v nádorech.

V druhé práci se autoři zaměřili na molekulu TRAIL, která je schopná selektivně spustit apoptózu jen v nádorových buňkách. Jedná se o přehledovou práci, v níž autoři představili aktuální stav všech probíhajících klinických studií, které se věnují terapii s využitím metod zaměřených na molekulu TRAIL. Tato práce vysvětluje, že existují dva hlavní terapeutické přístupy založené buď na podávání agonistů TRAIL receptoru nebo na podávání rekombinantního TRAIL. V tuto chvíli se zdá, že pouze některé léky vstoupily do II fáze klinického testování a například dulanermin prokázal účinnost u pacientů s karcinomem plic. Autoři zdůrazňují, že výhodou preparátů na bázi TRAIL je spuštění apoptózy nádorových buněk nezávisle na p53 proteinu, čímž se tyto přístupy liší od konvenční chemoterapie.

Ve třetí studii se autoři rozhodli zkoumat expresi molekuly CD47 („don't eat me" signál) u pacientů s karcinomem jícnu. Důležitost této studie spočívá v tom, že otevírá možnost diskuze o terapeutickém podávání monoklonálních protilátek proti CD47 za účelem léčby pokročilého karcinomu jícnu. V této práci však autoři zjistili, že vysoké množství CD47 molekuly se překvapivě nachází především na tumor- infiltrujících lymfocytech a méně pak na nádorových buňkách. To by znamenalo, že terapie anti-CD47 protilátkou by preferenčně cílila na imunitní buňky v nádoru a nejspíše vedla k jejich preferenční likvidaci.

Po formální stránce je práce bez zásadních gramatických chyb a překlepů a svým rozsahem odpovídá požadavkům kladeným na dizertační práci. Jako drobný nedostatek vnímám absenci ilustrací či grafů v teoretické části práce.

Otázky:

1) Zajímalo by mě, zda autor vidí potenciál v aplikaci imunoterapie pacientům s karcinomem jícnu již v nemetastatických fázích onemocnění a případně, v jakých specifických situacích?
2) Aplikace imunoterapie, zvláště pak checkpoint inhibitorů, je provázena řadou nežádoucích účinků. Mohl by autor objasnit jaké jsou hlavní rozdíly ve spektru nežádoucích účinků imunoterapie, chemoterapie a radioterapie? Současně by bylo vhodné zmínit, jakým způsobem lze nežádoucí účinky checkpoint inhibitorů řešit.
3) Jsou v současnosti nějaké údaje svědčící pro rozdíly v imunitních infiltrátech mezi primárním nádorem a metastázou?

Závěr:

Z výše uvedeného posudku vyplývá, že předložená dizertační práce je kvalitní po obsahové i formální stránce, splnila stanovené cíle a přinesla důležité nové poznatky vedoucí k individualizaci léčby v oblasti nádorové imunoterapie. Dr. Šnajdauf je odborníkem v problematice diagnostiky a léčby karcinomu jícnu, osvědčil kvalitní znalosti v oboru, je schopen samostatně vědecky pracovat a efektivně spolupracovat s výzkumnými laboratorními pracovišti, má tak předpoklady i k úspěšnému pokračování ve své vědecké činnosti. **Dizertační práce splňuje požadavky stanovené dle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., a proto ji doporučuji k obhajobě pro udělení titulu Ph.D.**

[redacted]

V Praze 25.9. 2023

Prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc.

přednosta Pracoviště laboratorních metod

Institut Klinické a Experimentální Medicíny

Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4