

Oponentský posudek habilitační práce

Název práce: Nádorové mikroprostředí melanomu

Autor: MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Pracoviště: Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Obor: Dermatovenerologie

Rozsah práce a dokumentace

K oponentuře je předložena habilitační práce o rozsahu 119 stran, která je obohacená několika obrazovými přílohami a tabulkami, následují citace literárních zdrojů a vlastní publikace autora ve formě příloh. Práce má charakter monografického zpracování problematiky maligního melanomu. V úvodu teoretické části se autor zabývá epidemiologií, etiologií, patogenezí melanomu, jeho klinickými variantami a aktuálními možnostmi léčby. Dostatečný prostor je věnován moderní systémové léčbě a principům jejího účinku. Pokračování je pak již stěžejní pro vlastní téma habilitační práce. Autor podrobně popisuje nádorové mikroprostředí melanomu, jeho složení, detailně vysvětluje roli jednotlivých buněčných elementů (např. nádorově asociované fibroblasty a makrofágy, tumor infiltrující lymfocyty) a složitost jejich vzájemných vztahů. Věnuje se také aktuální problematice nádorových biomarkerů (diagnostických, prognostických, prediktivních) a velmi důležité oblasti jakou je vývoj nádorové rezistence k moderní léčbě. Autor ve své habilitační práci cituje celkem 494 literární zdrojů, které souvisí s tématem a jsou aktuální.

Na teoretickou část navazuje komentovaný soubor celkem 16 prací, všechny byly publikovány v zahraničních časopisech s impakt faktorem, u třech prací je MUDr. Kodet prvním autorem (IF 2,928; 5,650 a 5,923). Soubor publikací autor rozdělil do čtyř oblastí, které spolu vzájemně souvisejí. Hlavním cílem autora bylo detailněji popsat mikroprostředí nádoru, lépe pochopit vzájemné interakce mezi nádorovými melanocyty a ostatními komponentami nádorového stromatu, tím přispět k objasnění mechanismů vývoje lékové rezistence a objevení možností jejího překonání. Autor a jeho tým poskytli díky svému výzkumu nové informace o nádorových biomarkerech a genetických alteracích u melanomu. Kromě bohatých teoretických znalostí má MUDr. Kodet i zkušenosti z klinické praxe. Příkladem je unikátní práce vycházející z osobní zkušenosti s navozeným abskopálním efektem po krytalizaci kožních metastáz melanomu po předchozí neefektivní léčbě ipilimumabem.

Předložené práce a jejich závěry jsou důkazem toho, jak autorský tým významně přispěl k rozšíření našich znalostí o nádorovém mikroprostředí maligního melanomu. Jsou navíc ukazatelem velkého potenciálu MUDr. Kodeta a celé jeho pracovní skupiny.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce

Jedná se o kvalitní habilitační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky. Řešené téma je velmi aktuální. Rozsah práce a citované prameny jsou nadměru dostatečné a aktuální. Práce přináší nové významné vědecké poznatky. Nemám žádné výhrady k formálnímu a jazykovému zpracování.

Dle podkladů dodaných předsedou habilitační komise paní prof. MUDr. Petrou Cetkovskou, Ph.D. habilitační práce nevykazuje významnou podobnost se zdroji sledovanými systémem TURNITIN a jde tedy z formálního hlediska o originální práci.

Dotazy oponenta k obhajobě disertační práce

1. Nádorová angiogeneze je velmi důležitý mechanismus nejen při růstu a šíření melanomu, ale i při vzniku lékové rezistence. Vidí autor nějaký potenciál v kombinaci moderní imunoterapie s antiangiogenní léčbou u pokročilého onemocnění, podobně jako u renálního karcinomu? Pokud ano, v jakých situacích?

2. Tumor infiltrující lymfocyty (TIL) hrají důležitou roli v nádorovém mikroprostředí. Jejich možné využití v léčbě pokročilého melanomu je tématem pro klinický výzkum již mnoho let. Jaký potenciál adoptivní buněčné imunoterapie s TIL nebo jejich modernějšími variantami (TCR a CAR-T lymfocyty) vidí autor v době dnešní imunoterapie se snadno dostupnými a aplikovatelnými checkpoint inhibitory?

Závěr

Habilitační práce **MUDr. Ondřeje Kodeta, Ph.D.** na téma „Nádorové mikroprostředí melanomu“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Dermatovenerologie**. Doporučuji práci přijmout v předložené formě k obhajobě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Ondřeji Kodetovi, Ph.D. titul docent pro obor Dermatovenerologie.

V Brně dne 2. 2. 2022

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a LF MU Brno

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

