

Oponentský posudek disertační práce

MUDr. Andrej Ozaniak

Nádorové mikroprostředí sarkomů měkkých tkání a jeho prediktivní význam v moderní onkologické léčbě

Práce se zabývá studiem sarkomů, maligních nádorů mezenchymálního původu, které jsou extrémně heterogenní v histologické skladbě, biologickém chování i klinickém projevu a jsou obtížně terapeuticky ovlivnitelné pro chemo a radiorezistenci. Radikální chirurgický zákrok hraje hlavní roli v jejich terapii, a zřejmě proto si MUDr. Andrej Ozaniak z III. chirurgické kliniky 1. LF UK v Praze zvolil jako téma své disertační práce studium nádorového mikroprostředí sarkomů. Projekt byl vypracován ve spolupráci s Imunologickým ústavem 2.LF UK v Praze pod vedením školitelky MUDr. Zuzany Střížové, PhD.

Spolupráce chirurga a imunologa je velmi důležitá pro moderní postupy protinádorové imunoterapie, která využívá fyziologických schopností buněk imunitního systému v boji proti nádorovému onemocnění optimálně v kombinaci s chirurgickým zákrokem. Při léčbě měkkotkáňových sarkomů zatím nevedly tyto přístupy díky obrovské histologické heterogenitě k signifikantní regresi nádorové hmoty.

Cílem tohoto výzkumného projektu byla prospektivní a retrospektivní analýza nádorových vzorků u pacientů se sarkomem, detailní popis nádorového mikroprostředí měkkotkáňových sarkomů a identifikace vhodných terapií pro pacienty s metastatickým onemocněním.

Kandidát je autorem, nebo spoluautorem 9 prací (6 x jako x 1. autor), vlastní práce vychází ze 3 prací v časopisech s IF, kde je kandidát vždy první autorem. Samotná práce začíná velmi pečlivě zpracovaným teoretickým úvodem, který zahrnuje vše podstatné o epidemiologii sarkomů, ale hlavně o chirurgických možnostech léčby, a je doplněna dostatečným úvodem do imunologické problematiky projektu s důrazem na protinádorovou imunoterapii. Tento úvod je zpracován na 23 stránkách doplněných grafy, tabulkami a vlastními obrázky. Literární odkazy jsou z velké většiny zcela aktuální v dostatečném počtu (115). Následuje ne zcela jasně definovaný cíl práce a hypotéza, což je dáno vlastním zaměřením práce, která spíše mapuje možnosti dalšího výzkumu.

Metodická část práce zahrnuje jen stručně základní postupy s odkazem na metodiku zpracovanou v rámci jednotlivých publikací. Výsledková část se skládá se 3 částí, které zahrnují originály vlastních publikovaných prací doplněné komentářem autora. Práce je psaná velmi dobrou češtinou s naprostým minimem překlepů.

První z diskutovaných publikací je observační studie, která se věnuje sledování 18 pacientů s vzácnou diagnózou solitárního fibrózního tumoru. Ukazuje na velmi časté omyly v předoperačních diagnózách a zamýšlí se nad možnostmi léčby těchto nádorů. Druhou publikací je přehledový článek popisující současné možnosti imunoterapie a nádorové mikroprostředí měkkotkáňových sarkomů se zaměřením na T lymfocyty. Třetí publikace je již experimentální a zaměřuje se na sledování různých imunoterapeutik in vitro, kultivaci nádorových buněk pacientů ve vhodném prostředí s monoklonálními protilátkami anti-PD-1 (nivolumab), anti-CD47. Celkem bylo vyšetřeno 66 pacientů. K aktivaci buněk imunitního systému došlo v případě samostatného použití protilátek, ale

proti předpokladu vedla jejich kombinace naopak ke snížení schopnosti aktivace buněk měřené produkcí cytokinů.

K práci nemám žádné připomínky, ale protože její přínos vidím hlavně jako důležitý základ pro další projekty, zajímalo by mě, jaké jsou další plánované kroky. Zda budou zkoušeny i jiné monoklonální protilátky a jejich kombinace s anti CD47 (např. anti CTLA4, zkoušené u jiných typů nádorů) a zda by bylo možné využít výsledky z kultivace in vitro, nebo alespoň měření exprese sledovaných molekul CD47 a PD-1, i pro odhad úspěšnosti terapie stejnou monoklonální protilátkou in vivo.

Závěr:

Doporučuji, aby disertace pana MUDr. Andreje Ozaniaka byla po úspěšné obhajobě přijata jako podklad k udělení vědecké hodnosti PhD.

MUDr. Helena Posová, CSc

Ústav imunologie a mikrobiologie 1.LF UK Praha

V Praze, dne 18.4.2023

