

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Vladimíra Kouckého

„Immunological aspects of head and neck cancer in relation to etiology“

„Imunologické aspekty maligních nádorů hlavy a krku ve vztahu k etiologii“

Rozsah práce

Disertační práce MUDr. Vladimíra Kouckého obsahuje podrobnou analýzu imunitního infiltrátu nádorového mikroprostředí zhoubných nádorů hlavy a krku. Práce obsahuje kromě prohlášení, poděkování, souhrnu, obsahu a seznamu zkratk následující kapitoly:

Úvod (25 stran)

Hypotéza a cíle práce (2 strany)

Materiál a metodika (13 stran)

Výsledky (35 stran)

Diskuse (7 stran)

Závěry (1 strana)

Literatura (10 stran)

Poznámky k jednotlivým kapitolám:

Kapitola „**Úvod**“ ukazuje na velmi dobrou orientaci autora v otázce imuno-onkologie. Zvláště si cením komplexního pohledu na problematiku vztahů mezi nádorovým mikroprostředím a imunitním systémem. V kapitole jsou rovněž srozumitelně popsány role jednotlivých komponent a vztahy uvnitř složité imunologické sítě.

Hypotéza a cíle práce jsou formulovány jasně a stručně.

V kapitole „**Materiál a metodika**“ je uvedeno, že byly provedeny 3 studie:

1. Studie HPV-specifických tumor infiltrujících T buněk u orofaryngeálního karcinomu (51 pacientů + 4 vzorky cervikálního karcinomu)
2. Studie tumor – infiltrujících B buněk u orofaryngeálního karcinomu, pacienti byli rozděleni do 3 kohort (72, 21 a 21 pacientů)
3. Studie tumor-infiltrujících plasmacytoidních dendritických buněk u rakoviny hlavy a krku (76 pacientů+ 9 kontrol).

Dále jsou zde popsány metody imunohistochemie, kvantitativní real-time PCR, detekce cytokinů a chemokinů, detekce HPV, funkční experimenty a statistická analýza.

Kapitoly „**Výsledky**“ a „**Závěry**“ korespondují s vytyčenými cíli. Autor a kolektiv popisují funkční kapacitu HPV specifických T buněk infiltrujících nádor u HPV indukovaného orofaryngeálního karcinomu ve vztahu k expresi molekul kontrolních bodů imunitního systému. Řadu výsledků lze považovat za nové vědecké poznatky. Např. byla hodnocena prognostická role a funkční vlastnosti dalších, méně studovaných populací TIL (tumor infiltrujících lymfocytů). Byla identifikována pozitivní prognostická role TIL-B u karcinomu orofaryngu. Autor a kolektiv jako první tým popsali interakce mezi B/T buňkami. B buňky byly identifikovány jako cenný biomarker pro stratifikaci pacientů a jako cíl pro budoucí imunoterapii.

Zjištění autora a kolektivu podporuje kombinované použití inhibitorů imunitních kontrolních bodů u karcinomu orofaryngu s terapeutickými HPV vakcínami.

Také byly studovány rozdíly mezi plasmacytoidními dendritickými buňkami (pDC) infiltrujícími maligní nádory hlavy a krku související a nesouvisející s HPV. Autor a kolektiv publikovali funkční charakteristiky pDC u zhoubných nádorů hlavy a krku v závislosti na HPV statusu. Byla prokázáno, že pDC významně podporují imunosupresi v nádorovém mikroprostředí HPV negativních nádorů a mají zachovanou funkční kapacitu v HPV pozitivních nádorech.

Kapitola **diskuse** zpracovává jednotlivé body probírané tematiky, srovnává svoji práci s výsledky zahraničních autorů, které ji převážně podporují.

Literatura obsahuje 178 aktuálních citací literatury pojednávajících o dané problematice.

V **seznamu publikací** je uvedeno 5 publikací in extenso **se vztahem k tématu** (celkový IF 37,384) a jedna publikace bez IF. Dále seznam uvádí 7 publikací in extenso s IF **bez vztahu k tématu práce** (celkový IF 18,239) a jednu publikaci bez IF.

Celkové hodnocení práce

Předkládaná disertační práce zpracovává vysoce aktuální problematiku imunitního infiltrátu v nádorovém mikroprostředí karcinomů hlavy a krku a objasňuje důležité vztahy a mechanismy v nádorovém mikroprostředí těchto nádorů. V rámci oboru Otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku je toto téma velmi významné, dosud v ČR neřešené. Práce tak představuje významný přínos pro otolaryngologickou onkologii a má i významný dopad do praxe. Studium nádorového mikroprostředí je významným příspěvkem k personalizované

onkologické terapii a k hledání nových způsobů léčby, což by výhledově mohlo zlepšit léčbu, přežití a kvalitu života nemocných s karcinomem hlavy a krku. Cíle, které si autor stanovil, jsou zodpovězeny ve výsledcích. Práce je zpracována přehledně a je psána dobrou angličtinou, bez překlepů. Publikační aktivita autora ve vztahu k tématu je dostačující a splňuje podmínky UK v Praze.

V předložené práci jsem nenalezl věcné ani formální nedostatky.

Otázky na autora disertační práce:

Do jaké míry a za jakou dobu by mohly výsledky předložené studie ovlivnit praktickou léčbu karcinomů hlavy a krku?

Závěr

Student prokázal tvůrčí schopnosti, práce splňuje požadavky kladené standardně na disertaci v oboru otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, a proto doporučuji práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Brně, 12.11.2022

Doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

FN u sv. Anny

Pekařská 53

656 91 Brno