



**Oponentský posudok doktorskej dizertačnej práce Mgr. Lenky Hovorkovej:
" Patogeneze detských leukémií".**

Predložená práca predkladateľky **Mgr. Lenky Hovorkovej** sa z pohľadu detského onkológa a hematológa venuje aktuálnej a veľmi zaujímavej problematike, ktorá sa týka najčastejšieho malígneho ochorenia v detskom veku – leukémiám. Hoci v posledných desaťročiach došlo k výraznému zlepšeniu prognózy detských pacientov s akútnou leukémiou, stále dochádza u niektorých pacientov k zlyhaniu liečby. Preto je aj naďalej potrebné hľadať nové stratifikačné kritéria a nové možnosti individualizácie a optimalizácie liečby pre pacientov, u ktorých liečba zlyháva. Vďaka pokroku vo vývoji nových genomických metód, dochádza k novým objavom a poznatkom aj v oblasti leukémií, ktoré sa v súčasnosti už rozpadli na mnohé biologické podskupiny. Autorka vo svojej dizertačnej práci využíva tieto nové metódy na skúmanie zaujímavých výziev a otázok a venuje sa dvom podtypom leukémií na dvoch koncoch prognostického spektra: prognosticky nepriaznivej BCR-ABL1 pozit. leukémií a prognosticky priaznivej hyperdiploidnej leukémií.

Dizertačná práca **Mgr. Lenky Hovorkovej** je napísaná na 78 stranách textu, obsahuje 15 obrázkov, 4 tabuľky, 111 citácií literatúry. Práca je doplnená prehľadom autorkiných publikácií, a prednášok. Šesť vedeckých prác s impact factorom od 1,3 do 16,6 bolo publikované v rokoch 2014 a 2019, ako prvá autorka je uvedená v práci s IF 16,6.

Dizertačná práca sa skladá z teoretickej časti zameranej na prehľad dostupnej literatúry venujúcej sa BCR-ABL1 pozitívnej ALL a CML, hyperdiploidnej leukémií a minimálnej reziduálnej chorobe pri ALL. Autorka prehľadne a výstižne zhrnula súčasný stav problematiky, opierala sa o relevantné literárne zdroje, našla vhodné východiská pre stanovenie svojich cieľov dizertačnej práce.

Praktická časť dizertačnej práce obsahuje všetky náležitosti doktorskej práce, ktorými autorka dokladuje spôsob, akým uchočila riešenie niekoľko náročných cieľov a to: a) zaviesť spoľahlivú metódu na charakteristiku prechodovej sekvencie fúzneho génu *BCR-ABL1* na genomickej úrovni. b) realizovať analýzu nájdených fúznych sekvencií, c) hodnoty namerané



zavedenou metódou porovnať s ostatnými molekulárne - genetickými metódami. d) popísať charakteristiku vlastností u pacientov s hyperdiploidnou leukémiou a DNA indexom viac ako 1,16.

V praktickej časti si pre dosiahnutie vytýčených cieľov dizertačnej práce vybrala a plne využila celú paletu najmodernejších metód molekulárnej genetiky a vhodné metódy štatistickej analýzy.

V časti **výsledky a diskusia** práce sa podrobne venuje jednotlivo stanoveným cieľom, hlavné výsledky jej práce sú:

1. Zaviedla dve metódy so zameraním na charakteristiku prechodovej sekvencie fúzneho génu *BCR-ABL1* na genomickej úrovni a to konkrétne LD-PCR a NGS Custom Target Enrichment. Prechodová sekvencia bola nájdená a analyzovaná u 428 pacientov (súbor obsahoval vzorky, ktoré boli získané na základe bohatej medzinárodnej spolupráce).

2. Vďaka porovnaniu hladín MRN detekciou klonálnych prestavieb Ig/TCR vs genomické meranie *BCR-ABL1* definovala novú podskupinu pacientov tzv "CML like". Liečebný a prognostický význam novej podskupiny je predmetom skúmania medzinárodnej liečebnej skupiny pre detské leukémie.

3. Druhá časť práce sa venuje hyperdiploidným leukémiám. Autorka rozdelila túto skupinu pacientov na 2 ďalšie podskupiny a venuje sa porovnávaniam biologických rozdielov a vplyvu týchto dvoch podskupín v klinickej praxi.

Otázky:

1. Sú v súčasnosti objasnené možné príčiny vzniku *BCR-ABL1* translokácií?
2. U ktorých pacientov je možné zvažovať vysadzovanie liečby TKI inhibítorov? ako k tomu môže prispieť monitorovanie fúzie na genomickej úrovni?
3. Ako by ste vedeli klinikom pomôcť v odlíšení lymfoidného blastického zvratu CML od Ph ALL? Ako si myslíte, že by bolo vhodné týchto pacientov liečiť ako Ph ALL alebo CML?
4. Ako je to v prípade zmnoženia jednotlivých chromozómov u hyperdiploidných leukémií, dochádza k tomu náhodným procesom? Stačí k vzniku leukémie samotná hyperdiploidia?



5. Myslíte si, že by dve podskupiny HHD ALL mali byť zohľadnené v klinickom protokole liečby ALL pri zaradovaní pacientov do rizikových skupín?

Záver: Predložená dizertačná práca **Mgr. Lenky Hovorkovej** spĺňa požiadavky, ktoré súvisia s dizertačnou prácou. **Mgr. Lenka Hovorková** svojou dizertačnou prácou dokázala schopnosť obhájiť výsledky vlastnej práce publikáciami v medzinárodných karentovaných časopisoch. Význam jej práce presahuje národnú úroveň a môže byť východiskom pre ďalšie medzinárodné štúdie. Jej dizertačná práca spĺňa požadované kritéria pre úspešnú obhajobu. Odporúčam jej prijatie ako podklad pre udelenie titulu PhD a to bez výhrad.

V Bratislave 17.5.2020

Doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD

Klinika detskej hematológie a onkológie

NUDCH a LFUK

Limbová 1,83340 Bratislava, SR