

Oponentský posudok dizertačnej práce

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Praha

Pracoviško: Ústav patologické fyziologie a BIOCEV 1. LF UK

Študijný program: Biomedicína

Študijný odbor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Školiteľ: prof. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D.

Uchádzačka: **MUDr. Nina Dusílková**

Dizertačná práca: Studium regulačních vlastností onkogenních mikroRNA za normálních a patologicky změněných podmínek s cílem využít znalosti k odhalení nových tumorů.

Oponent: doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Pracoviško: Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UNB,
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda v Bratislave
Ústav lékařské genetiky a Biologický ústav, LF UP v Olomouci

Text posudku

Vlastná práca je napísaná na 116 stranách (vrátane zoznamu príloh a literatúry), dominujúcu časť diela tvoria hlavné i vedľajšie výsledky výskumu autorky, ktoré sú zamerané na široké spektrum onkologických ochorení s dôrazom na kožný T-bunkový lymfóm (CTCL). Z formálneho hľadiska je práca napísaná esteticky, sviežim štýlom, sú v nej však niektoré drobné preklepy. Obsahuje priliehavú a zrozumiteľnú obrazovú dokumentáciu. Je dôležité uviesť, že autorka sa snaží o stručnosť a jednoznačnosť textu s dôrazom na jednoznačné definovanie kľúčových otázok a problémov.

Dizertačný spis je predložený vo forme komentovaného súboru publikácií, v ktorých je MUDr. Dusílková hlavnou autorkou či spoluautorkou. Celkovo je uvedených 5 originálnych prác *in extenso* s IF (v 1 článku je prvou autorkou). Napr. databáza Scopus v súčasnosti eviduje 6 prác

autorky v 1. autorstve či spoluautorstve *in extenso*. Práca s názvom „Oncogenic microRNAs: miR-155, miR-19a, miR-181b, and miR-24 enable monitoring of early breast cancer in serum” (BMC Cancer 2014) má až 126 citačných ohlasov.

Pri prezentácii vlastných výsledkov je uchádzačkou definovaná široká oblasť záujmu a definovania vzťahov onkogénnej mikroRNA (miRNA). Dovoľujem si upriamiť pozornosť na:

- 1) kožný T-bunkový lymfóm (primárny objekt analýz)
- 2) chronickú lymfocytovú leukémiu (CLL),
- 3) karcinóm prsníka,
- 4) vybrané lymfómy s vysokou prevalenciou.

Tieto i ďalšie oblasti autorka v dizertačnom spise postupne rozvíja a veľmi ilustratívne rieši s odkazmi na vlastné práce, ktoré predstavujú výsledky dlhoročného cieleného úsilia na poli výskumu nádorových chorôb. Práce vznikli na pôde 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej v Prahe (Ústav patologické fyziologie a BIOCEV), autorka pracovala s významnými osobnosťami hematológie a hematologického výskumu (prof. Stopka, prof. Trněný). V experimentálnych prácach bolo potvrdené, že miRNA sú stabilnými epigenetickými modifikátormi posttranskripčnej expresie a sú často zapojené do kancerogenézy. Ich hladiny a dynamika v čase sú dobre hodnotiteľné v tkanivách i periférnej krvi a preto sú vhodnými biomarkermi pre diagnostiku a prognostický skrining u pacientov s rôznymi typmi nádorových chorôb. V ďalšej časti posudku si dovoľím poukázať na vybrané zaujímavé a dôležité výstupy dizertačnej práce:

- potvrdenie signifikantného významu súboru miR-155, miR-203 a miR-205 nielen pre diagnostiku CTLC ale i presné odlišenie od benígnych kožných lézií,
- vytvorenie prediktívneho modelu CTLC (odpoveď na liečbu) tzv. 3 miR-skóre plazmových vzoriek,
- potvrdenie významu expresie miR-155 v tkanivách infiltrovaných lymfómami (významne vyššia expresia) ako v normálnych B-lymfocytoch a reaktívnych lymfatických uzlinách, potvrdenie zníženej expresie PU.1 (študované najmä vo vzťahu k m. Hodgkin),
- analýza viacerých parametrov pri CLL – štatisticky potvrdený význam pre progresiu choroby (pozitivita CD38, lymfocytóza, trizómia 12, delécia 17p, trombocytopénia, zmena expresie miR-155),
- potvrdenie významu onkogénnych miR-155, miR-19a, miR-181b a miR-24 pre sledovanie včasného karcinómu prsníka v sére.

Z predloženej práce je možné odvodiť niektoré významné skutočnosti s presahom do klinickej praxe (napr. 3miR-skóre u pacientov s CTCL pri hodnotení klinickej odpovede a posúdení reziduálnej nádorovej náložke). V dizertačnom spise je zložitá vyzdvihnúť jednu najzásadnejšiu, kľúčovú publikáciu, ktorá by zastrešovala celú predloženú problematiku. Práca komplexne popisuje pôsobenie onkogénnych miRNA a ich vzťah k celému spektru nádorových chorôb, o to viac je nutné akcentovať snahu o systematické spracovanie, účelnosť a názornosť pri popise jednotlivých mechanizmov onkogenézy.

Otázka oponenta k obhajobe dizertačnej práce

Je 3 miR-skóre u CTCL vhodným prediktorom relapsu, resp. môže byť hypotetickým indikátorom začatia liečby u pacienta po dosiahnutej remisii bez zjavných klinických príznakov s „laboratórnym“ relapsom ?

Záver

Predložený spis MUDr. Niny Dusílkovej „Studium regulačných vlastností onkogénnych mikroRNA za normálnych a patologicky zmenených podmienok s cieľom využiť znalosti k odhaleniu nových tumorů“ spĺňa požiadavky štandardne kladené na vytvorenie dizertačnej práce. Autorka prináša široké spektrum pohľadov na problematiku (hemato)onkologických ochorení, na dôvažok v mnohých oblastiach ukazuje nové, originálne diagnostické prístupy. V publikovaných prácach sa jasne odzrkadľuje autorkin ojedinelý repertoár výskumnej činnosti, ktorý je potvrdený i odozvou v prestížnych vedeckých časopisoch.

MUDr. Nina Dusílková predložila dizertačnú prácu v súlade s požiadavkami podľa § 72 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.), zároveň je dôležité prihliadnúť k štandardným stanoveným podmienkam Univerzity Karlovej v Prahe. Predloženú prácu odporúčam ako podklad pre začatie konania v doktorskom študijnom programe Fyziologie a patofyziologie člověka. Na základe úspešného konania si dovoľujem navrhnúť, aby bol MUDr. Nina Dusílkovej udelený titul *philosophiae doctor* v skratke Ph.D.