

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Moniky Kaisrlíkové

Název práce: VČASNÁ DETEKCE PROGRESE ONEMOCNĚNÍ U PACIENTŮ S MYELOYDYSPLASTICKÝM SYNDROMEM.

Předkládaná disertační práce Mgr. Moniky Kaisrlíkové se zabývá hledáním potenciálních molekulárních markerů v buňkách nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS), které by mohly přispět k včasné detekci progresu onemocnění, a také studiem úlohy těchto biomarkerů v patogenezi MDS. Téma práce je v současné době velmi aktuální a odpovídá světovým trendům ve výzkumu maligních buněk. MDS jsou heterogenní skupina klonálních onemocnění krvetvorby, jejichž léčba je stále často problematická. V posledních letech sice došlo k velkému pokroku v diagnostice a léčbě MDS, především díky rychle se rozvíjejícím znalostem o genetické podstatě těchto onemocnění. Přesto stále existuje relativně početná skupina pacientů, kteří jsou na základě mezinárodních prognostických skórovacích systémů (IPSS) řazeni do skupin s nižším rizikem (LR-MDS), a přesto u nich dochází k časné progresi a transformaci do akutní myeloidní leukémie (AML). Proto je velmi důležité hledat další markery, které by bylo možné využít jak k přesnější diagnostice a stratifikaci léčby těchto pacientů, tak v budoucnu možná i k vývoji nových cílených léčebných přístupů.

Disertační práce je psána v anglickém jazyce formou komentovaného souboru dvou publikací v mezinárodně uznávaných odborných časopisech (souhrnný IF 18.167). Práce má celkem 47 stran vlastního textu (bez příložených publikací a referencí), jehož součástí je abstrakt v anglickém i českém jazyce, seznam použitých zkratk a přehledný obsah. Vlastní text je dále tradičně členěn na kapitoly Úvod, Cíle práce, Materiál a metody, Výsledky, Diskuze a Závěr a zhodnocení cílů (v anglickém i českém jazyce). Text je doplněn jednou tabulkou a šesti ilustrativními obrázky. Další velké množství obrázků, grafů a tabulek je součástí doplňkového materiálu k publikacím, který je k práci rovněž přiložen (Supplementary material, str. 107 - 190). Samotná práce je doložena vysokým počtem citací použité literatury (celkem 218 referencí, str. 88 - 105), které svědčí o širokém rozhledu autorky v dané problematice. K práci je rovněž přiložen přehledný autoreferát v anglickém jazyce, který stručně shrnuje danou problematiku a dosažené výsledky.

V úvodní kapitole na str. 14 – 35 autorka shrnuje současné znalosti o patogenezi, klasifikaci a léčbě MDS. Popisuje rovněž známé cytogenetické, genetické a epigenetické změny a jejich úlohu při vzniku a progresi onemocnění. Na str. 36 jsou uvedeny cíle práce, které vycházejí z jasně formulované hypotézy. V kapitole Materiál a metody (str. 37) je uveden seznam použitých metod, detailní metodické postupy jsou pak popsány v příložených publikacích a doplňkovém materiálu k těmto publikacím. V další kapitole jsou přehledně a stručně okomentované dosažené výsledky. Nedílnou součástí této kapitoly jsou pak dvě publikace, na kterých se autorka významným způsobem podílela a které byly publikovány ve významných odborných časopisech. První práce, na které byla Mgr. Kaisrlíková spoluautorkou zodpovědnou za provedení a interpretaci výsledků NGS experimentů, byla publikována v roce 2020 v časopise *Cancers* (IF 6.639). Tato práce byla zaměřena na identifikaci a charakterizaci tzv. dlouhých nekódujících RNA (lncRNA), které byly deregulovány u nemocných s MDS zařazených ve studovaném souboru. V rámci této práce autoři identifikovali celkem čtyři lncRNA, které byly asociované s horším průběhem onemocnění (*H19*, *WT1-AS*, *LEF1-As1* a *TCL6*), přičemž nezávislým prognostickým faktorem kratšího celkového přežití a přežití do progresu byla zejména hladina *H19*. Druhá práce, u které byla Mgr. Kaisrlíková první autorkou, byla publikována v roce 2022 v časopise *Leukemia* (IF 11.528) a byla zaměřena na identifikaci genů asociovaných s časnou progresí u pacientů s LR-MDS. Autoři určili v univariantské analýze jako signifikantní pro přežití bez progresu mutace genů *RUNX1*, *SETBP1*, *STAG2*, *TP53* a *U2AF1*, přičemž jako nejsilnější nezávislý prognostický faktor v této studii vyšel mutovaný gen *RUNX1*. V kapitole Diskuze (str. 75 – 83) autorka kriticky hodnotí dosažené výsledky a zasazuje je do kontextu současných znalostí dané problematiky. Za diskusí následuje kapitola Závěr a zhodnocení cílů v anglickém a českém jazyce, která přehledně a stručně shrnuje nejdůležitější dosažené výsledky.

K disertační práci je dále přiložen i přehled dalších odborných publikací, na kterých se autorka významně podílela, i když nejsou přímo zahrnuty v disertační práci (str. 191). Mgr. Kaisrlíková byla spoluautorkou dalších tří odborných publikací v zahraničních odborných časopisech (souhrnný IF 18.390). Kromě toho byla první autorkou publikace v tuzemském recenzovaném časopise MDS News. Všechny tyto práce byly také zaměřeny na problematiku myelodysplastických syndromů a tematicky tak navazovaly na předkládanou disertační práci.

K práci nemám žádné zásadní připomínky, ale ráda bych autorce položila **následující dotazy**:

- (1) Na str. 42 uvádíte, že jste v rámci Publikace II. vyšetřovali metodou NGS diagnostické vzorky kostní dřeně nebo periferní krve. Zajímalo by mě, u kolika nemocných jste vyšetřili PK a u kolika KD, jestli byl nějaký rozdíl ve výsledcích sekvenace z různých vstupních vzorků a případně jaké buňky považujete u MDS za vhodnější pro NGS analýzy.
- (2) V Publikaci II uvádíte, že jste celkem u 16 z celkového počtu 214 pacientů detekovali mutaci genu *TP53*, přičemž v 11 případech se pravděpodobně jednalo o monoalelickou mutaci. Gen *TP53* je známý tumor-supresorový gen recesivního charakteru, jehož vliv se projeví až při inaktivaci obou alel a je známo, že bialelická mutace *TP53* je silně asociována s klonálním vývojem a vznikem komplexních chromosomových aberací. Pozorovali jste tento jev také u vašich nemocných?

Závěr: Předložená práce má podle mého názoru výbornou formální i odbornou úroveň. Zvolené téma je vysoce aktuální. Použité metodiky jsou moderní a tematicky práce navazuje na současné práce zahraničních autorů. Za významný přínos disertační práce považuji zejména to, že se autorce a jejím spolupracovníkům podařilo identifikovat nové biomarkery závažnějšího průběhu onemocnění u pacientů s LR-MDS a popsat jejich nové funkce v patogenezi a progresi MDS. Tyto biomarkery by mohly být v budoucnosti využity jako potenciální terapeutické cíle pro personalizovanou léčbu. Stanovené cíle disertační práce tak byly splněny a přinesly výsledky, které mohou významně přispět ke zpřesnění diagnostiky a léčby nemocných s MDS a mohou rovněž sloužit jako východisko pro další studie. Dosažené výsledky, forma jejich zpracování i publikační aktivity autorky prokazují, že Mgr. Kaisrlíková má všechny předpoklady k samostatné vědecké práci.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji postoupení práce k obhajobě před komisí a v případě, že bude úspěšně obhájena, doporučuji Mgr. Monice Kaisrlíkové udělit titul Ph.D. podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.



Doc. RNDr. Zuzana Zemanová, CSc.
Centrum nádorové cytogenomiky VFN a 1. LF UK
Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky
U nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2