



## Oponentský posudek dizertační práce

„Molecular-cytogenetic analysis of aggressive lymphomas“

Autor: MUDr. Jana Karolová - 1. LF UK Praha

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Školící pracoviště: Ústav patologické fyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Uchazečka předložila k obhajobě dizertační práci nazvanou „Molecular-cytogenetic analysis of aggressive lymphomas“.

Dizertační práce má včetně příloh 157 stran, 32 obrázků, 8 tabulek a 1 diagram. Seznam použité literatury obsahuje 333 odkazů převážně recentního charakteru. Na konci předložené práce se nachází seznam publikací autorky, včetně 2 prvoautorských článků přímo souvisejících s dizertací.

Vlastní dizertační práce se dá volně rozdělit do dvou částí. V první části (kapitoly 1 – 8) je obecný úvod týkající se patofyziologie vzniku a vývoje maligních lymfomů. Následuje detailnější zaměření na patogenezi vybraných agresivních lymfomů z B- a T-buněk, lymfom z buněk pláště (MCL) a PDX modely agresivních lymfomů. Druhá část (kapitoly 9 – 14) se již věnuje úvodu do vlastního výzkumu, stanovení cílů práce, popisu metodiky, výsledkům a diskusi se závěrem.

Obecná část přináší detailní poznatky nevyhnutelné k správnému pochopení tématu a korektnímu vedení samotného výzkumu. Použitá struktura a obsah naznačují, že je autorka detailně obeznámena s danou problematikou. Ve druhé části jsou na základě hypotéz vytyčeny 2 cíle práce, které odrážejí aktuální výzvy směřující k optimalizaci léčby u MCL či detailnějšímu pochopení významu mikroprostředí u maligních lymfomů.

Použitou metodiku, včetně celoexomového sekvenování a složité biostatistické analýzy, považují za adekvátní stanoveným cílům práce. I když se zdá, že statistické zpracování výsledků je skromnější, u daného počtu vzorků je dostatečné. Hodnocení klonálního vývoje u MCL je velice aktuální téma zejména v souvislosti s nedostatečnou léčebnou odpovědí u vysoce rizikových pacientů s nepříznivým genetickým profilem. Autorka detailně srovnává změny genetických vlastností nádorové populace buněk před zahájením léčby a v době relapsu či progresu. Popisuje možnou selekční evoluci vysoce rizikových klonů, na které by



bylo vhodné se cíleně zaměřit při výběru dostupných léčebných možností. Další přínosem je možnost využití získaných poznatků při návrhu dizajnu příštích klinických hodnocení s použitím inovativních léků. Druhým analyzovaným tématem je relevantnost použití PDX modelů od pacientů v preklinických a klinických hodnoceních nových léčebných možností či pro studium biologie vybraných lymfomů. Autorka v závěrech své analýzy uvádí, že PDX model agresivních lymfomů plně nekoreluje s histopatologickými vlastnostmi původní nádorové populace. Jedním z důvodů může být rozdílné mikroprostředí u pacienta a u myšího modelu. Tyto poznatky je nutné zohledňovat při návrhu dizajnu preklinických a klinických hodnocení.

#### Otázka na MUDr. Janu Karolovou:

- Jakým způsobem byste optimalizovala užití PDX modelu v preklinických a klinických hodnoceních? 3D kulturační systémy? Jiné?

#### Formální nedostatky:

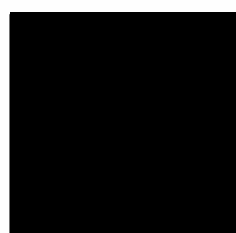
- Str. 27, řádek 5 – definice translokace  $t(14;18)(q32;q21)$  se nejvíce hodí spíše folikulárnímu lymfomu, i když může být přítomná i u DLBCL
- Str. 27, řádek 24 – určitě máme DLBCL s *MYD88* aberací, ale typičtější je pro WM
- Str. 28, poslední řádek, zkratky se vysvětlují při prvním užití
- Str. 31, řádek 20, sjednotit velké a malé písmena (Diffuse large B-cell... vs diffuse large B-cell...), navíc již dříve v textu uvedena zkratka
- Str. 36, řádek 16, rituximab (účinná látka) se uvádí s malým „r“
- Str. 49, kapitoly 7.2.9 a 7.2.10 lze sjednotit do jedné
- Str. 54, HyperCVAD má jiné složení než uvedené v závorce. Toto patří CHOP
- Str. 54, odstavec věnující se léčbě by pro přehlednost bylo lepší uvádět samostatně jako podkapitulu
- Str. 62, Table 1 – v rozpisu léčebných protokolů
- Str. 77, kapitola 12.1 – hodnotila se i metabolická léčebná odpověď anebo pouze CT nález?
- Str. 114, tabulka se patrně nechtěně rozdělila na dvě části
- Několik drobných překlepů; nejednotné značení genů, resp. jejich aberací



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci



Dizertační práce MUDr. Jany Karolové svojí úrovní a rozsahem jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. **Doporučuji** jí takto k obhajobě a k následnému udělení akademického titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.



V Olomouci dne 3. 12. 2025

MUDr. Aleš Obr, Ph.D  
HOK LF UP a FN Olomouc