

## **Posudek na disertační práci MUDr. Jany Karolové „Molekulárně-cytogenetická analýza agresivních lymfomů“.**

Předmětem hodnocené disertační práce je studium genetických mutací u pacientů s mantle cell lymfomem (MCL) a korelace těchto mutací s účinkem protinádorové léčby. Dále je předmětem práce vývoj a analýza myších lymfomových modelů (PDX modely) odvozených od patientských vzorků a korelace biologických vlastností PDX modelů s genetickým profilem patientských lymfomů.

Práce výborně napsaná, výsledky byly publikované v kvalitních časopisech a splňuje všechna požadovaná kritéria. Doporučuji proto MUDr. Janě Karolové udělit titul PhD.

V první publikaci (Sequencing-based analysis of clonal evolution of 25 mantle cell lymphoma patients at diagnosis and after failure of standard immunochemotherapy, Am J Hematol., 2023) dr. Karolová analyzovala pomocí exomové DNA sekvenace vzorky mantle cell lymfomu (MCL) na začátku léčby a v době relapsu onemocnění. Výsledky ukazují, že rezistentní MCL klon detekované v době relapsu onemocnění byly přítomné již v době diagnózy onemocnění před zahájením léčby. Analýza sekvenace DNA dále ukázala, že mutace genů jako je např. LRP1B zvyšují pravděpodobnost relapsu MCL. Tyto výsledky jsou velmi zajímavé a důležité pro predikci účinnosti léčby a rozhodování o dalších liniích léčby v případě identifikace vysoce rizikových mutací.

V druhé publikaci (Complex genetic and histopathological study of 15 patient-derived xenografts of aggressive lymphomas, Laboratory Investigation, 2022) dr. Karolová studovala genetické a histopatologické vlastnosti PDX myších modelů odvozených od pacientů s různými typy non-Hodgkinských lymfomů (MCL, DLBCL, T-NHL). Cílem práce bylo korelovat genetické analýzy primárních lymfomových buněk s nálezy v myších modelech na úrovni histologie a komplexní genetické analýzy. Analýzy ukázaly korelaci genetických nálezů u patientských vzorků a v buňkách PDX myších modelů. Histologické analýzy dále ukázaly rozlišnost nálezů nádorového mikroprostředí (TME-tumor microenvironment) mezi patientskými vzorky lymfomů a PDX modelů což naznačuje, že na rozvoji malignity se podílí v lidském organismu i nenádorové buňky z imunitního systému.

Tyto výsledky podporují využití PDX modelů pro preklinické analýzy účinnosti nových experimentálních terapeutik.

Otázky:

Jaký klinický význam má sledování mutací MCL u pacientů v době diagnózy a v době relapsu?

Jsou známé genetické nálezy, které predikují účinnost léčby u NHL na různé terapeutické přípravky?

Má smysl zavést rutinní genetickou analýzu NHL podobně, jako to je již běžné např. u akutní myeloidní leukemie?

Jaké faktory mohou ovlivnit rozdíl v účinnosti nových léčiv v PDX myších modelech a u pacientů?

doc. MUDr. Pavel Otáhal, PhD