

## OPONENTSKÝ POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI

MGR. LINDY KOUTOVÉ

### **„MikroRNA V PATOGENEZI AML“**

Předkládaná dizertace je zaměřena na využití kvantifikace cirkulujících mikroRNA ke sledování průběhu choroby a účinků léčby pacientů s diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML). Vzhledem k předpokládanému patogenetickému významu miRNA se dále věnuje na základě analýzy dostupných databází výběru potenciálně ovlivnitelných cílových genů pro kvantitativně významné miRNA. Je třeba zdůraznit, že analyzovaným materiálem je snadno dostupná krevní plazma („liquid biopsy“), pro tyto účely v době řešení minimálně využívaná. Vzorky plazmy byly získávány od pacientů léčených na Hematoonkologickém oddělení FN v Plzni.

V počáteční screeningové fázi analýzy miRNA využívá autorka mikroarrayovou techniku, umožňující detegovat vysoké počty variant miRNA. Nálezy zvýšeně produkovaných molekul s diagnostickým a prognostickým potenciálem jsou ve druhé fázi potvrzovány a po kolonové izolaci kvantifikovány s využitím příslušných cDNA. Odběry plazmy byly prováděny bezprostředně po stanovení diagnózy a po aplikaci indukční chemoterapie. Šest typů patologicky exprimovaných miRNA vykazovalo výrazný pokles po nasazení chemoterapie.

Autorka se rovněž zapojila do hledání patogenetických mechanismů AML. Pomocí databáze MiR Walk byla identifikována řada potenciálních cílových sekvencí, kde by se mohly hyperregulované miRNAs uplatnit. Autorka upozorňuje zejména na potenciálně relevantní geny DICER1 a DNMT1. Vychází z předpokladu, že exosomálně lokalizované miRNA mohou ovlivňovat rezidentní makrofágy podílející se na modulaci mikroprostředí nádorových buněk. Na dokreslení uvedeného mechanismu autorka připojuje v závěru rešeršní studii interakcí mezi makrofágy a miRNA u převážně solidních tumorů.

Z uvedeného vyplývá, že se předkládaná dizertace snaží přispět k řešení společensky velmi závažné problematiky, ve které přes dílčí úspěchy je trvalé medicínské řešení zatím v nedohlednu. Po metodické stránce odpovídají počty probandů, výběr analytických metodik a systém kontrol anotovaným cílům práce. Studie má doložené publikační výstupy. Práce je přehledná a logicky členěna. Recenzent nemá proto ke koncepci a provedení práce žádné zásadní výhrady.

Co se týče drobných připomínek, je možno uvést:

- (1) V sekci Výsledky 5.4. je jako reference uvedena práce Korabečná a spol.(2016), ve které není kandidátka na seznamu autorů. Jde zřejmě o přehlédnutí/záměnu s prací téže hlavní autorky datované (2017).

(2) Formálně dobrý text jen výjimečně narušují nejasné formulace (viz druhý odstavec paragrafu 3 – Cíle práce) a drobné chyby typu „cytosinů“ místo cytokinů (str.72, ř. 2).

Závěrem lze konstatovat, že anotované cíle dizertace byly splněny, takže je možno postoupit práci k obhajobě.

Otázka pro řešitelku:

Hodláte pokračovat v řešení dané problematiky s rozšířeným počtem probandů a sledovaných parametrů, na příklad celkové doby přežití u skupiny se srovnatelným léčebným přístupem?

V Plzni dne 15.7.2019

Doc. MUDr. Jaromír Kotyza, CSc.