

## Oponentský posudek na disertační práci RNDr. Libuše Lizcové:

### **Analýza komplexních změn karyotypu v nádorových buňkách a jejich význam pro patogenezi a prognózu maligních onemocnění**

Přestože v posledních letech došlo k obrovskému rozvoji na poli molekulárně biologických metod, cytogenetická a molekulárně cytogenetické analýzy zůstávají stále významnou součástí vyšetření nemocných s nádorovým onemocněním. Je obecně známo, že zejména u hematologických malignit a některých typů solidních nádorů existují specifické chromozomové aberace, které mají nezastupitelnou roli pro upřesnění diagnózy, prognózy a monitorování úspěšnosti terapie. V současnosti je Mitelmanově databázi chromozomových aberací u nádorů popsáno více než 58 000 případů nestability genomu nádorových buněk.

Disertační práce Libuše Lizcové představuje ucelenou studii, jejímž spojovacím prvkem je analýza komplexních přestaveb karyotypu v nádorových buňkách a studium jejich významu pro patogenezi, progresi a prognózu onemocnění.

Již z prvního nahlédnutí je patrné, že se jedná o disertační práci, která vybočuje nad rámec běžných prací. Celá práce (81 s.) je psána moderní formou a sestává ze stručného úvodu, shrnujícím současné poznatky o nestabilitě genomu nádorových buněk na chromozomové úrovni, a souborem publikovaných prací opatřených komentářem k vlastním výsledkům.

Z předložené práce je patrné, že se autorka v průběhu doktorského studia stala významným odborníkem v oblasti nádorové cytogenetiky, vedle vlastního úsilí a péle doktorandky přitom sehrál nemalou edukační úlohu i kolektiv skvělých pražských cytogenetiků. Ve všech studiích bylo použito široké spektrum cytogenetických metod – od konvenční cytogenetické metody po techniky interfázní fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), mnohobarevné FISH, mnohobarevné pruhování (mBAND) až po technologie DNA čipů (array-CGH). Z disertační práce jasně vyplývá význam i postavení moderního komplexního cytogenetického pracoviště i cytogenetiky samotné v současné onkologii i nutnost využívání všech dostupných technologií pro komplexní charakterizaci chromozomových přestaveb genomu nádorových buněk.

Stěžejní část disertační práce tvoří tři samostatné projekty zaměřené na detekci rekurentních chromozomových změn a mapování zlomových míst chromozomů nejčastěji zahrnutých v komplexních přestavbách karyotypu u pacientů s CML, MDS, AML, analýza komplexních přestaveb karyotypu u dětských pacientů s ALL a prognosticky příznivou aberací t(12;21) a

na zhodnocení vlivu dalších chromozomových aberací na prognózu pacientů s oligodendrogliálními tumory nesoucími prognosticky příznivou kombinovanou delecí 1p/19q.

Získané výsledky, které jsou shromážděny v této práci, přinesly mnoho nových informací týkajících se významu nálezů komplexních změn v karyotypu u sledovaných diagnóz. Z klinického hlediska autorka jednoznačně prokázala, že komplexní změny karyotypu jsou velmi špatným prognostickým faktorem a pacienti s těmito představami tvoří zcela samostatnou skupinu s extrémně špatnou prognózou bez ohledu na typ nádoru či přítomnost dalších příznivých genetických změn.

Z pohledu splnění stanoveného cíle disertační práce i nároků kladených na studenty doktorského studia považuji za zcela zásadní fakt, že řada předložených výsledků disertační práce již tvoří součást kvalitních publikací uveřejněných v mezinárodních i tuzemských recenzovaných časopisech. Doktorandka je prvuautorkou u dvou publikací v mezinárodních časopisech s IF, spoluautorkou čtyř dalších publikací v mezinárodních a dvou publikací v domácích odborných časopisech. Bohatě je dokumentována i aktivita doktorandky na tuzemských i zahraničních konferencích.

Souhrnně lze říci, že cytogenetické a molekulárně cytogenetické studie RNDr. Libuše Lizcové přinesly nové vědecké poznatky v oblasti nádorové cytogenetiky a prokázaly význam nálezů komplexních změn v karyotypu v nádorových buňkách jak z hlediska patogeneze, tak i prognózy maligních onemocnění. Z těchto důvodů předloženou práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a na jejím základě po úspěšné obhajobě navrhuji dle Zákona vysokých školách č. 111/98 udělit titul PhD.

K disertační práci RNDr. Libuše Lizcové bych měl dva upřesňující dotazy:

- *Pojem komplexní karyotyp je historicky spojován především s analýzami metafázích chromozomů, při kterých nalézáme změny zahrnující tři a více chromozomů, a které je možno provádět technikami konvenční či molekulární cytogenetiky. Jak lze definovat tento pojem při molekulárně cytogenetických analýzách prováděných pomocí technik I-FISH či array CGH, při kterých často nacházíme nádorovém genomu současně více aberací popř. nacházíme četné změny v počtu kopií DNA sekvencí postihující jeden chromozom?*

- *V souvislosti s rychlým rozvojem nových molekulárně biologických technologií se začíná hovořit o konci konvenční cytogenetiky. Jaký má doktorandka názor na význam a postavení konvenční cytogenetické analýzy v systému současných vyšetřovacích metod používaných v onkocytogenetice a její další perspektivu?*

V Brně 11.11. 2010

doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.  
Oddělení genetiky a cytogenetiky  
Ústav experimentální biologie  
Přírodovědná fakulta  
Brně