

Oponentský posudek

disertační práce Mgr. Halky Lhotské, studentky doktorského studijního programu v biomedicíně University Karlovy v Praze a Akademie věd ČR, v oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, Přírodovědecké fakulty UK v Praze na téma:

„NEBALANCOVANÉ ZMĚNY V GENOMU NÁDOROVÝCH BUNĚK A JEJICH ÚLOHA V PATOGENEZI ONEMOCNĚNÍ”

Cílem doktorské disertační práce Mgr. Halky Lhotské, byla:

1. Analýza genetických a epigenetických změn v genomu nádorových buněk nemocných s maligními mozkovými gliomy
2. Analýza nebalancovaných změn a komplexních karyotypů v buňkách kostní dřeně u nemocných s myelodysplastickými syndromy

Disertační práce má 63 číslovaných stran. Vlastní textová část práce má 44 stran, seznam příloh 3 strany, 1 strana - závěr, celkem 8 stran literárních odkazů s počtem 83 citací, které jsou řazené podle abecedy. Přílohy tvoří 27 stran.

Práce je napsaná česky, stylisticky a obsahově má dobrou úroveň. Práce začíná českým a anglickým abstraktem, obsahem, seznamem zkratk a dále je rozčleněna na kapitoly: úvod, cíle práce, současné poznatky a komentář k publikovaným výsledkům. Celkově lze disertační práci rozdělit na dvě části. V první části disertační práce jsou shrnuty současné poznatky o balancovaných a nebalancovaných změnách v genomu nádorových buněk a jejich úloha v patogenezi onemocnění. Druhá část obsahuje soubor 5 publikovaných prací opatřených komentářem. Celkem 3 komentované práce jsou věnovány gliomům a 2 práce se věnují myelodysplastickému syndromu.

Úvodní část předložené disertace shrnuje současné poznatky o nestabilitě genomu nádorových buněk. Ve stručném přehledu je zmíněna i role chromotripsis jako jevu spojeného s nebalancovanými změnami v nádorovém genomu. V této souvislosti by bylo zajímavé zmínit se i o souvisejících jevech jako je chromoplexy a chromoanasythesis a v širším kontextu pak rozvést současný pohled na buněčný původ chromothripsis.

Práce pokračuje shrnutím výsledků na základě publikačních výstupů. V první části se studentka zabývá podrobnou analýzou genetických a epigenetických změn u maligních mozkových gliomů, především metylací a mutací vybraných genů. Práce publikovaná v časopise *Genes, Chromosomes and Cancer* analyzovala 45 pacientů s low-grade gliomy metodami molekulární cytogenetiky a molekulární genetiky. Molekulárně genetická analýza byla zaměřena jak na mutace tak na metylace vybraných genů metodou MS-MLPA. Významným přínosem provedené analýzy je první pozorování metylace promotoru genu *MLH3* a zjištění, že tento gen a jeho metylace by se mohly stát

potenciálním terapeutickým cílem u nemocných s gliomy. Výsledky publikované v tomto časopise jsou potvrzením kvality a významu popsaného pozorování.

Ve druhé části je uveden komentář ke dvěma publikovaným pracím, zabývající se genetickými změnami u myelodysplastického syndromu. V obou těchto významných pracích je studentka spoluautorkou a její podíl na publikovaných pracích je především metodický, kdy prováděla molekulárně cytogenetické analýzy. Publikace výsledků v časopisech s IF jsou také dokladem kvality a významu provedených analýz. Obě práce představují prioritní výsledky, které podtrhují současně význam molekulární cytogenetiky pro určování heterogenity nádorového genomu u hematologických malignit.

Mgr. Halka Lhotská je první autorkou 1 práce a spoluautorkou dalších celkem 8 prací nesouvisející přímo s tématem této disertace. Jsem přesvědčena, že výsledky práce byly dále presentovány i formou přednášek a posterových presentací, avšak tuto informaci v předložené práci a v profesním životopisu postrádám.

Předložená práce je analýzou souboru 5 prací Mgr. Halky Lhotské jako autorky a spoluautorky, o kterých je možné říct, že jsou pro začínající vědeckou práci velmi hodnotné a některá popsaná pozorování jsou prioritní.

Na autorku mám následující otázky:

1. Mohla by jste se zmínit a vysvětlit pojmy chromoanasyntesis a chromoplexy? Jsou tyto jevy pozorovány pouze v souvislosti s nádorovým genomem?
2. Jaké je v současnosti využití NGS v určení genových mutací u gliomů?
3. Jakou roli hrají v gliomagenesi hrají chromosomové aberace a jakou genové mutace?
4. Současná literatura poukazuje na nutnost přesnější definice komplexního karyotypu. Jaký je Váš názor na určení komplexního karyotypu jen klasickou cytogenetikou s pruhovací technikou? Jaký by měl být podle Vás optimální metodický přístup k určení komplexních karyotypů?
5. Na základě Vašich výsledků měli MDS nemocní s 5 a více změnami v komplexním karyotypu horší prognózu. Měl by se prognostický dopad počtu změn v komplexním karyotypu (např. 3 změny vs. 5 změn) hodnotit i v rutinní klinické praxi?
6. Mohla by jste se zmínit o své přednáškové a jiné vědecké aktivitě?

ZÁVĚR HODNOCENÍ

CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE BYLY SPLNĚNY.

Předložená práce je odborně na dobré úrovni a je odrazem znalostí problematiky i metodického přístupu. Předložená disertace představuje soubor velmi hodnotných výsledků, které jsou součástí 5 publikací, z toho u 3 je studentka první autorkou a 4 z nich jsou publikované v časopisech s IF. Některé dosažené unikátní výsledky mohou být základem pro další studie a nepochybně svědčí jak o erudici uchazeče, tak pracoviště, které mu práci umožnilo provést. V této souvislosti není možné opomenout i vysokou odbornou a vědeckou úroveň školitele a dalších spolupracovníků, kteří také přispěli významným způsobem k vypracování předložené práce.

Na základě těchto skutečností doporučuji předloženou práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.

V Brně, 26.11.2017

Prof. RNDr. et Mgr. Marie Jarošová, CSc.
IHOK CMBGT FN a LF MU Brno