

**Vážená paní  
ThDr. Jitka Sýkorová  
Děkanát 2. LF UK  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5-Motol**

Oponentský posudek dizertační práce:

**„Role genu WT1 a dalších molekulárně biologických abnormalit u germinálních nádorů varlat“.**

Autor : Mgr. Violeta Bakardjieva-Mihaylova

Dizertační práce má po formální stránce výbornou úroveň. Zvolené téma: **„Role genu WT1 a dalších molekulárně biologických abnormalit u germinálních nádorů varlat“** považuji za velmi aktuální a zajímavé téma.

Vlastní text celé práce má 99 stran a je bohatě doplněn názornými a přehlednými obrázky, tabulkami a grafy, které mají jednotný formát a hezkou grafickou úpravu. Seznam literatury obsahuje 164 citací výhradně prací zahraničních autorů, bez citací domácích autorů. Citace jsou recentní, se vztahem k tématu.

Doktorand dokládá přehled publikací - 3 odborných článků v odborném časopise s IF, z nichž u 2 je doktorand prvním autorem. Všechny 3 publikace jsou součástí dizertační práce v původní plné („full-textové“) podobě.

Vlastní práce je velmi přehledně členěna. Úvodní přehled zahrnuje epidemiologická data testikulárních nádorů, faktory zevního prostředí a genetické faktory uplatňující se v rozvoji testikulárních nádorů, přes popis dosud publikovaných informací o genu WT1 až po problematiku rezistence na chemoterapii. V rámci dalších kapitol je definovaný jednoznačný cíl práce a hypotézy, podán podrobný popis metod použitých při zpracování vzorků patientské tkáně. Samostatné kapitoly jsou věnovány vlastním výsledkům experimentální práce. Kapitoly věnované diskusi, shrnutí dosažených výsledků, a přehledu použité literatury práci uzavírají.

Nutno zdůraznit, že tématicky se jedná o velmi aktuální a důležitou problematiku. Léková resistance je jednou z nejčastějších příčin selhání antineoplastické terapie. Práce se snaží přispět k objasňování klinicky dobře dokumentovaného faktu, že stejná dávka stejného léku podaná 2 různým pacientům se stejnou diagnosou ještě vůbec nemusí mít stejný klinický účinek. Námět práce je velmi zajímavý výzkumně, metody i výsledky jsou precizně zpracovány a je dokumentován i dopad praktický.

Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně vzácný nádor, byly do projektu zařazováni pacienti prospektivně. Projekt byl schválen příslušnými etickými komisemi.

**Za cíl své disertační práce si autor vytýčil:**

1. Přípravu chemosenzitivních a odvozených chemorezistentních linií z původních testikulárních germinálních buněčných linií.
2. Zhodnotit a porovnat jejich vlastnosti s ohledem na získání rezistence
3. Stanovit hladinu celkové exprese WT1 v klinických vzorcích
4. Detekovat mutaci WT1 v klinických vzorcích
5. Detekovat mutace vybraných genů s potenciálním významem
6. Skríníng mutací v dalších genech asociovaných s nádory
7. Analyzovat a interpretovat data získaná sekvenováním
8. Statické zpracování dat a korelaci s výsledky a klinickému údaji pacientů.

Autorka ve své práci prokázala, že ovládá velmi široké spektrum metod moderní molekulární biologie. Práce ukázala vztah mezi vývojem rezistence na cisplatinu v souvislosti se zvyšováním se počtu genetických aberací, ale současně přispěla i k nalezení potenciálních genů souvisejících se vznikem germinálních nádorů varlete.

Autor dostal proponovaným cílům disertační práce.

**Autorovi si dovoluji položit otázky:**

- Může výsledek dizertační práce ovlivnit nějak aktuální praxi v diagnostice a léčbě TGN?
- V léčbě TGM se uplatňují 2 platinové deriváty, cisplatina a karboplatina. Dokonce v léčbě některých nádorových onemocnění se považují za zastupitelné plně (nádory vaječníku), v jiných případech při relativní kontraindikaci cisplatin se používá karboplatina (TGM). Při mé práci na téma predikce in vitro senzitivity a rezistence jsem pozoroval, že se vždy nejednalo a rezistenci zkříženou, tj. v laboratorních podmínkách jsme vzácně pozorovali a následně v praxi potvrdili efekt karboplatiny po selhání cisplatin a naopak. Máte nějaké výsledky se zkoumáním rezistence u karboplatiny? Oba léky mají jiné spektrum vedlejších účinků, takže jejich cílenější využití by mohlo zlepšit výsledky léčby nejen TGN.

**V závěru svého hodnocení dizertační práce musím konstatovat, že práce splnila požadované parametry na ni kladené v daném oboru; má vysokou úroveň po stránce obsahové i formální. V dizertační práci prokázal doktorand své vědecké kvality a na doložených publikacích i schopnost týmové spolupráce.**

**Doporučuji dizertační práci Mgr. Violeta Bakardjieva-Mihaylova k obhajobě a udělení titulu Ph. D. (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.).**

V Brně, dne 23.05. 2020

Doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Přednosta Kliniky komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav a LF MU

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

E.mail: kiss@mou.cz