



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Vážená paní
doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D.
Předsedkyně OR Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

VÁŠ DOPIS ZNAČKY/ZE DNE

NAŠE ZNAČKA

VYŘIZUJE/LINKA

DATUM

22. června 2019 2021

VĚC: Dizertační práce Mgr. Lenky Stolařové - posudek školitele

Mgr. Lenka Stolařová zahájila postgraduální studium v roce 2015, poté, co v naší laboratoři již absolvovala bakalářskou i diplomovou práci, které se dotýkaly problematiky checkpoint kinázy CHK2. Start Lenčina PgS se kryl se změnou platformy pro sekvenování nové generace (NGS) v naší laboratoři, kdy jsme přecházeli z ligačního sekvenování na SOLiDu na sekvenování syntézou na platformě Illumina. Změna na jednodušší, rychlejší a lacinější sekvenační technologii přinesla nasazení NGS do všech paralelně probíhajících výzkumných úkolů analyzujících populace rizikových onkologických pacientů a Lenka se do nich vložila s velkým nadšením i úsilím. Protože z přípravy diplomové práce měla Lenka jasnou představu o běžných laboratorních přístupech prováděných v naší laboratoři, mohla se neprodleně zabývat přípravou NGS knihoven. Díky preciznosti a rychlosti v jejich přípravě se stala nepostradatelným členem týmu s expertní znalostí NGS umožňující nejen rutinní zpracování velkých počtů analyzovaných vzorků, ale i řešení nových výzkumných úkolů.

Její rozsáhlá erudice v molekulárně-biologických analýzách, NGS i v problematice nádorové predispozice byla nezbytná pro přípravu sekvenačního panelu CZMELAC a následnou analýzu vysoce rizikových pacientů s familiární formy melanomu. V tomto projektu Lenka zodpovídala či výkonně spolupracovala na většině podúkolů, od návrhu panelu, optimalizaci přípravy knihoven, výběr a přípravu vzorků pacientů, vlastní sekvenování, interpretaci a konfirmace nálezů, statistické hodnocení, přípravu manuskriptu, či přípravu jeho revizí a odpovědí oponentům.

V rámci analýz pacientů s karcinomy prsu, ovaria, či s melanomem jsme opakovaně nacházeli varianty v *CHEK2* genu kódujícím kinázu CHK2. Zárudečné varianty v *CHEK2* genu studujeme od roku 2002, ale teprve NGS umožnilo jejich systematickou analýzu u pacientů s různými nádorovými onemocněními. Vysoká prevalence raritních a populačně specifických variant *CHEK2* v naší populaci vyvolala poptávku po robustním, vysoce spolehlivém analytickém postupu pro funkční testování *CHEK2* variant v modelovém systému lidských nenádorových buněk. Protože tento požadavek dalece přesahuje schopnosti naší

Laboratoř onkogenetiky,

Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
U Nemocnice 5, 128 53, Praha 2

laboratoře, požádali jsme o sestavení modelového systému MUDr. Libora Macůrka, Ph.D., který vede Laboratoř biologie nádorové buňky v ÚMG AVČR a stal se školitelem specialistou Lenčina PgS, jehož závěrečná část se soustředila na funkční analýzy germinálních variant *CHEK2*. Publikované výsledky analýz *CHEK2* u pacientek s karcinomy prsu a ovarií doplněné o funkčních analýzy zachycených missense a in-frame variant zaznamenaly výrazný ohlas a v Lence probudily zájem o funkční analýzy. Ve spolupráci se zahraničními spolupracovníky v rámci ENIGMA konsorcia zpracovává nyní Lenka na ÚMG funkční analýzu rozsáhlé kolekce 288 *CHEK2* variant zachycených v 12 zemích pěti kontinentů. V rámci této práce si Lenka osvojila atraktivní portfolio dalších metod (příprava stabilních buněčných linií, konstrukce a transfekce expresních vektorů, mikroskopické techniky, imunochemické analýzy), které jsou základem funkčních analýz *CHEK2* variant.

Po celou dobu postgraduálního studia se Lenka aktivně podílela na výuce biochemie v české i anglické paralelce. Za dobu svého působení v naší laboratoři Lenka dospěla do mimořádně výkonného, šikovného, oblíbeného a spolehlivého badatele, se značným technologickým rozhledem, který Lence umožňuje zapojení do prakticky libovolného výzkumného projektu.

Dizertační práce Mgr. Lenky Stolařové „*Analýza nádorové predispozice a funkční analýza variant nejasného významu*“ sleduje dějovou linku výzkumu prováděného v naší laboratoři: identifikaci variant v genomu, které by mohly vysvětlovat vznik onkologických onemocnění u jejich nosičů a funkční analýzu nalezených alterací s nejasným funkčním dopadem, bez jehož znalosti nejsme schopni rozhodnout o příčinné souvislosti v prvním bodě. Dizertační práci Mgr. Lenky Stolařové jednoznačně doporučuji k obhajobě.



Prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.

Laboratoř onkogenetiky
školitel

Návrh oponentů:

prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.

E-mail: tomas.eckschlager@lfmotol.cuni.cz

Pracoviště: Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK

Telefon: 224 436 450

Mgr. Dalibor Blažek, Ph.D.

E-mail: dalibor.blazek@ceitec.muni.cz, dblazek@med.muni.cz

Pracoviště: CEITEC, MUNI Brno

Telefon: 54949 6649, 54949 7564

doc. RNDr. Pavel Souček, CSc.

E-mail: pavel.soucek@szu.cz

Pracoviště: Oddělení toxikogenomiky, SZÚ Praha

Telefon: 26708 2711