



Ústav patologie  
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Přednosta: Prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.



V Praze dne 30.12.2022

### Posudek dizertační práce

**Název:** Myší modely lidských lymfomů pro experimentální imunoterapeutické postupy

**Kandidát:** MUDr. Radek Jakša

**Školitel:** prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

#### **Posudek:**

Dizertační práce je rozdělena na jednotlivé kapitoly: Teoretický úvod, Cíle a Hypotézy, Metody, Výsledky, Diskuze se Shrnutím a Reference. V Přehledu publikační aktivity kandidáta je celkem 20 publikací.

V **Obsahu** dizertační práce vypadl odkaz na Kapitolu 3 Metody, pod kapitolou 2 se objevují podkapitoly 3.1.

**Seznam zkratk** je rozsáhlý, anglické názvy jsou uvedeny v závorkách, nicméně mi v seznamu chybí geny, u kterých autor našel významné somatické mutace lišící se mezi PDX modelem a pacientovým vzorkem lymfomu (např. RUNX1, ETV6, RHOA, MYD88) a nejčastější mutace (geny) nalezené jak u PDX modelu, tak ve vzorku lymfomu.

**Teoretický úvod** je přehledně napsaný, zabývající se myšími modely, nádorovým mikroprostředím, kde jsou dobře a jasně popsány jednotlivé složky. Na závěr teoretického úvodu jsou zmíněny nejnovější imunoterapeutické možnosti léčby.

Narazila jsem na pár překlepů a chyb (str. 12 v myším imunodeficientním myším, str. 21 hypogamaglobulinémie, str. 22 Kwon (Kim et al, 2020) prokázal) a česko-anglický výraz non-inflamované (str. 16), který doporučuji psát pouze v jednom jazyce. V rámci dizertační práce jsou uvedeny zkratky pro jednotlivé lymfomy, nicméně autor dané zkratky plně v následujícím textu nevyužívá.

**Cíle a hypotézy studie** jsou specifikovány ve třech okruzích zabývajících se PDX modely. První část se věnuje jejich komplexní genetické charakterizaci, druhá imunohistochemické analýze a třetí mírou hypoxie a vaskularizace. Cíle a hypotézy jsou jasně a velmi dobře specifikovány.

**Materiál a metodika** jsou napsány velmi podrobně a přehledně s udanými spolupracemi s dalšími pracovišti. Chtěla jsem se zeptat, jakou autoři využili hladinu frakce alel, neboť v textu dizertační práce je uvedena hodnota větší nebo rovno 0.2 nejméně v jenom z porovnávaných vzorků a v příložené publikaci je větší nebo rovno 0.1. V kapitole Celoxomové sekvenování je odkaz na tabulku X, kterou nemohu najít, má obsahovat seznam vyšetřovaných variant/genů pro jednotlivé diagnózy.

**Formální** a jazyková úroveň práce je dobrá, obsahuje však několik překlepů a hrubek (např. str. 40, str. 78).

Dosažené **Výsledky** jsou přehledně sepsány a doplněny tabulkami a velmi bohatou obrazovou dokumentací jak výsledků WES analýz, tak převážně histopatologická porovnání. Imunohistochemická zhodnocení jsou výtečně a velmi přehledně a bohatě zdokumentována. V Tabulce č. 7 je překlep u popisu B., kde N/D mutace sledovaných genů je jak ve sloupci 2 i 3. Předpokládám, že ve sloupci 3 má spíše být N/U mutace sledovaných genů.

V **Diskuzi** autor koreluje výsledky studie s publikovanými daty, kdy se pracovní skupině podařilo odvodit PDX myší modely od pacientů s jak B i T NHL. Dané PDX modely spolu s primárními lymfomy podrobně jak geneticky, tak imunohistochemicky analyzovali, spolu s mírou hypoxie a vaskularizace.

V diskuzi má kandidát jen překlep u zkratky pro Burkittův lymfom, kdy v závorce u daného lymfomu je uvedeno MCL.

Závěrem práce je, že PDX modely představují relevantní nástroj pro studium biologie NHL, kdy bylo jasně prokázáno, že většina PDX modelů sdílí klíčové mutace s primárními lymfomovými buňkami. Bylo poukázáno i na odlišnosti mezi PDX tumorem a původní lymfomovou uzlinou v rámci nádorového mikroprostředí. Práce má obrovský význam pro další studium např. nových léčebných přístupů pro pacienty s maligními lymfomy.

Kandidát ve své práci citoval více než 90 referencí.

V autoreferátu dizertační práce mi chybí seznam publikační aktivity kandidáta.

Mé otázky k dané práci:

- V rámci nově detekovaných mutací u PDX myších modelů jsou i geny, které nalézáme u různých subtypů B/T NHL. Jak si vysvětlujete např. nově výskyt mutace MYD88 u PDX modelu odvozeného od ALCL? Šlo o mutaci MYD88 p.L265P?
- Čím si vysvětlujete nejvíce nově detekovaných mutací u VFN-D6 vs P2 (což je diagnostický vzorek pacienta s non-GC DLBCL)?
- Když se hodnotila přítomnost lidských buněk (T buňky, makrofágy, folikulární dendritické buňky atd.) v PDX modelu, znáte zastoupení buněk v suspenzi primárních nádorů injikované do myši? Prováděli jste analýzu např. pomocí průtokové cytometrie či nátěru suspenze?

- Čím si autor vysvětluje větší pokles exprese proteinu SOX11 u PDX modelů od pacientů s MCL v porovnání s expresí cyklinu D1?

Kandidát uvádí 2 publikace vztahující se k tématu dizertační práce. Prvoautorská publikace je v časopise s IF 5,502, spoluautorská má IF 3,694.

Nicméně kandidát je dále spoluautor dalších 18 publikací. Z daných publikací se 8 věnuje B NHL, zbylé práce se věnují dalším maligním nádorům. Toto již samo o sobě je indikátorem relevance a schopnosti kandidáta vést a podílet se na výzkumné činnosti.

Předloženou dizertační práci doporučuji k obhajobě a po úspěšném řízení udělit kandidátovi akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

  
Doc. RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D.  
Ústav patologie 3. LF UK Praha  
CL- Centrální laboratoře  
Vedoucí úseku Laboratoř genomické medicíny  
Šrobárova 1150/50, Praha 10  
Tel.: +420 267163141  
marketa.kalinova@fnkv.cz