



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



V Praze dne 27 .1.2023

## Posudek disertační práce

**Název:** Včasná detekce progresu u pacientů s myelodysplastickým syndromem

**Kandidát:** Mgr. Monika Kaisrlíková

**Školitel:** RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

**Konzultant:** MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc.

### **Posudek:**

Disertační práce je koncipována po Teoretickém úvodu a Cílech práce v Metodické a Výsledkové části jako popis a shrnutí výsledků 2 publikací, z nichž u jedné je kandidátka prvním autorem, u druhé spoluautorem. Impakt faktor citovaných prací je 6,639 resp. 11,528.

**Teoretický úvod** je přehledně a podrobně napsaný, velmi oceňuji začlenění nejnovější páté edice WHO klasifikace z roku 2022. Autorka popsala faktory patogeneze MDS dle genetických a epigenetických nálezů včetně nekódujících RNA a mechanismů progresu a léčby.

**Cíle studie** jsou specifikovány ve třech okruzích zabývajících se identifikací potenciálních biomarkerů progresu pacientů s MDS jak na úrovni DNA, tak na úrovni RNA. Cíle jsou jasně a velmi komplexně specifikovány a byly v práci splněny.

**Materiál a metodika** v disertační práci jsou odkazovány na dané publikace, detailně jsou popsány v „Supplementary sections“. Autorka přehledně uvedla, které molekulární metody jednotlivé publikace obsahují. Autoři využili metodiky mikročipového profilování, NGS technologii, průtokovou cytometrii, imunohistochemii a bioinformatické a statistické zpracování dat.

Dosažené **Výsledky** jsou přehledně sepsány a doplněny přidanými publikacemi. Autorka uvádí, které části projektu sama prováděla, analyzovala a interpretovala. V „supplementary“ tabulkách a obrázcích jsou jasně zdokumentovány charakteristiky pacientů a jednotlivé výsledky

deregulovaných genů a transkriptů. Moduly molekul zapojených v jednotlivých signálních drahách přesně popisují vzájemné působení.

V **Diskuzi** autorka koreluje výsledky studie s publikovanými daty, diskutuje velmi přehledně a detailně jednotlivé lncRNA, které ve studii našli jako významné biomarkery. Jsou diskutovány jednotlivé mutační nálezy subtypů MDS včetně zapojení do signálních drah.

**Závěrem** práce je, že byly nalezeny nové biomarkery (jak lncRNA, tak mutované geny) predikující závažnější průběh MDS. Tyto poznatky mohou významně přispět ke stratifikaci pacientů v riziku progresu a indikovat následnou optimální léčebnou strategii. Práce také ukázala klíčové dráhy zahrnuté v progresi MDS. Stanovování hladin vybraných lncRNA a mutačního stavu genů zahrnutých v patogenezi MDS může následně sloužit např. pro doporučené postupy vyšetřování.

**Formální** a jazyková úroveň práce je velmi dobrá, jen jsem na straně 41 hledala rozdíl mezi LEF1-AS, LEF-AS1 a LEF1-AS1, předpokládám, že jde o jednu lncRNA LEF1-AS1.

Kandidátka ve své práci citovala více než 200 referencí.

Mé otázky k dané práci:

- V rámci hodnocení signifikantně deregulovaných transkriptů jste nenalezli u skupiny pacientů s mutacemi TP53 a DNMT3A žádné deregulované transkripty. Čím si to vysvětlujete?
- Při detekci somatických mutací u pacientů, kdy VAF jednotlivých mutací se liší a některé (např. TP53) jsou detekovány kolem 50 %, zvažujete např. možnost přítomnosti zárodečné mutace?
- Zohledňovali jste při analýze různé zastoupení subklonů dle mutační analýzy? Např. pacient PT38, který má mj. přítomné mutace ve 3 genech se signifikantním vlivem na prognózu v různé alelové frekvenci (TP53 26 %, STAG2 58 %, U2AF1 11%).
- Zaujaly mě deregulované protein kódující geny u pacientů s AML-MRC při porovnání s pacienty MDS, kde se ukazují signifikantní transkripty IGH1-18, IGKV4-1, IGLV3-10. Jak si sníženou expresi těchto genů u pacientů s AML-MRC vysvětlujete?
- Prokázali jste, že nejsilnější nezávislý prognostický faktor byl mutovaný gen RUNX1. Pozorovali jste případně ještě rozdíl v rámci typu nalezené mutace v genu RUNX1, např. „missence, frameshift“ a zkrácené proteiny?

Kandidátka daná data publikovala jako autor a spoluautor ve dvou impaktovaných publikacích. Prvoautorská publikace je v časopise s IF 11,528; spoluautorská má IF 6,639.

Nicméně kandidátka je dále spoluautorkou dalších 3 impaktovaných publikací a autorkou jedné publikace v „peer-reviewed“ periodiku bez IF. Dané publikace se věnují také výzkumu v oblasti hematologických malignit, pacientům s MDS. Toto již samo o sobě je indikátorem relevance a schopnosti kandidátky vést a podílet se na výzkumné činnosti.

Předloženou disertační 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