

Oponentský posudek

disertační práce MUDr. Ľubomíra Minaříka

„Role somatických mutací v patogenezi myelodysplastického syndromu“

Školitel: prof. MUDr. Tomáš Stopka, PhD.

Předložená disertační práce MUDr. Ľubomíra Minaříka se zabývá myelodysplastickým syndromem (MDS), konkrétně skupinou s vysokým rizikem. V práci jsou vytyčeny tři cíle: 1. zjistit mechanismus rezistence rizikového MDS na terapii 5-azacytidinem metodami *in vitro* a *in vivo*; 2. určit genetický profil těchto modelů s využitím transkriptomového sekvenování a sekvenování DNA; 3. popsat dynamiku detekovaných mutací v sériových vzorcích během léčby AZA.

Teoretická část

V teoretické části na str. 15-29 autor shrnuje současné znalosti o patogenezi, epidemiologii, klinickém obrazu a léčbě MDS. Popisuje také známé genetické změny u jednotlivých podtypů MDS a rozdělení somatických mutací do jednotlivých skupin genů dle funkce.

Praktická část

V praktické části, zpracované na stranách 32-49, jsou stručně popsány a shrnuty jednotlivé publikace spolu s uvedenými grafickými abstrakty, což zpřehledňuje jednotlivé práce.

Cíle a výsledky práce

První cíl, tedy zjistit mechanismus rezistence high-rik MDS na terapii AZA byl splněn vytvořením subklonů rezistentních k AZA odvozených od buněčné linie OCI-M2. Teno model byl také validován *in vivo* a to vytvořením CDX. Terapie AZA CDX myši s rezistentním klonem vedla k jejich výrazně kratšímu přežití.

Druhý cíl, zjistit genetický profil u primárních vzorků a u výše uvedených buněčných modelů, byl proveden za použití panelového, celoexomového a transkriptomového sekvenování. Následně

byly popsány deregulované specifické dráhy, které jsou ovlivnitelné cílenou inhibicí. Zjištěné výsledky by mohly přispět nalézt nové terapeutické možnosti pro pacienty rezistentní na terapii AZA.

Třetí cíl, sledovat dynamiku somatických mutací u MDS pacientů v průběhu léčby AZA byl splněn vyšetřením sériových vzorků pacientů na terapii pomocí panelového sekvenování.

Diskuze a závěr

Diskuze a závěr jsou dostatečně shrnuty na 7 stranách.

Seznam literatury obsahuje přiměřené množství citací aktuálních publikací. Autor v práci pečlivě uvádí i zdroje obrázků.

Předložené publikace

Dosažené výsledky byly publikovány ve 4 článcích s IF. V disertační práci je přesně popsán autorův podíl na vzniku uvedených publikací. Dále je MUDr. Minařík spoluautorem 2 publikací, které mají vta k řešenému tématu a spoluautorem dalších 3 publikací s hematologickou tematikou. Jsou přiloženy reprinty publikací týkající se tématu disertace.

Komentář oponenta

Téma této disertační práce zaměřující se na roli genetických změn, včetně somatických mutací klíčových genů na klinický průběh MDS, transformaci do AML a hypometylační léčbu je velmi zajímavé a aktuální a je široce diskutováno. Tato disertační práce je velmi dobrým příspěvkem k tomuto tématu. Soubor pacientů, ustanovených buněčných subklonů a CDX modelů je dobře charakterizován. Cíle jsou jasné a použité metody jsou podrobně popsány. Práce je logicky řazena, velmi pečlivě zpracována s minimem překlepů a chyb. Práce autora přináší nové a zajímavé informace na studované téma MDS. O originalitě a aktuálnosti popsaného tématu svědčí i publikace na dané téma v časopisech s vysokým impakt faktorem, konkrétně v *Blood Cancer J* s IF 12,8 spadajícího do D1 hematologických časopisů.

Dotazy oponenta

1. Při vyhodnocování dat z celoexomového sekvenování při průměrné hloubce čtení 50x jste se zaměřili na varianty s VAF vyšší jak 5%. Je to dostatečné pokrytí na takovou citlivost?
2. Zajímalo by mě, zda pokračuje léčba pacientů s přidáním G-CSF před HMA a jestli novější data ukázala statistickou signifikanci celkového přežití při přidání G-CSF.
3. Víte z praxe či literatury, jestli se v klinické praxi používá genetický profil pro predikci léčby s HMA?
4. V roce 2022 byla zavedena nová WHO a ICC klasifikace MDS. Uvítala bych o tom alespoň zmínku. Stejně tak o IPSS-M, když v práci popisujete prognostická rizika IPSS-R.

Závěr oponenta

Předložená práce má výbornou formální i odbornou úroveň. Zvolené téma práce je aktuální a výsledky zajímavé pro hematologickou společnost. Použité metodiky jsou moderní a publikace navazují na současné práce zahraničních autorů. Stanovené cíle byly splněny a zjištěné výsledky mohou přispět k zpřesnění léčby pacientů MDS hypometylačními látkami a mohou být též použity pro další studie.

Disertační práce MUDr. Ľubomíra Minaříka splňuje všechna kritéria na tento typ prací ve smyslu Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto ji doporučuji k obhajobě a v případě, že obhajoba proběhne úspěšně, doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D.

V Praze 10.1. 2024

RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

