

HODNOCENÍ STUDENTA A JEHO DISERTAČNÍ PRÁCE

Jméno studenta: Ing. Magdaléna Neřoldová

Jméno a pracoviště školitele: Prof. MUDr. et Mgr. Milan Jirsa, CSc.

Laboratoř Experimentální Hepatologie IKEM, budova Z1, Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4 – Krč

Obor: Biochemie a patobiochemie

Ročník: sedmý

Forma studia (prezenční, kombinovaná): prezenční

Plnění úkolů a průběh studia:

Ing. Neřoldová zahájila prezenční doktorské studium v říjnu 2016. Před zahájením studia v roce 2009 nastoupila do Laboratoře experimentální hepatologie CEM IKEM po mateřské dovolené, a to na částečný úvazek 0,5 na pozici bioanalytika zaměřeného na diagnostiku dědičných jaterních chorob. V roce 2014 úspěšně absolvovala akreditovaný kvalifikační kurz Odborné zdravotnické laboratorní metody v IPVZ. V letech 2010 – 2015 se zapojila do řešení několika výzkumných projektů a svůj úvazek postupně navyšovala. Do vědecké výchovy v oboru biochemie a patobiochemie nastoupila s cílem rozšířit si obzor o moderní metody laboratorní medicíny a osvojit si základy vědecké práce.

Na podzim 2016 absolvovala kurs „Statistika v biomedicínském výzkumu“ a v roce 2017 kurz „Vybrané kapitoly z biochemie a patobiochemie“. V roce 2018 složila jazykovou zkoušku z anglického jazyka na katedře jazyků 1.LF UK a v roce 2019 složila státní rigorosní zkoušku v oboru biochemie a patobiochemie.

V letech 2010 - 2011 se zapojila do projektu zaměřeného na objasnění příčiny Rotorova syndromu. Jejím úkolem bylo ověřit hypotézu, že *LST3-TM12* (dnes *SLCO1B7*) je transkripčně neaktivní pseudogen lokalizovaný mezi *SLCO1B3* a *SLCO1B1*, jehož delece nikterak nepřispívá genetické etiologii Rotorova syndromu. Výsledky byly zahrnuty do pozvané kapitoly věnované recentnímu objevu molekulární podstaty Rotorova syndromu (publikace 1).

Na základě získaných poznatků a v kontextu dříve publikovanou studií popisující asociaci varianty c.521T>C (p.V174A) dbSNP rs4149056 v genu *SLCO1B1* se simvastatinem indukovanou myopatií (Link E, et al. *New Eng J Med* 2008), formulovala ing. Neřoldová hypotézu o možné kauzativní souvislosti vzácných variant v genech *SLCO1B1* a *SLCO1B3* se statinovou myopatií. Výsledky grantové studie AZV MZČR založené na celoexomovém sekvenování publikované v pracích 2 a 3 tuto hypotézu sice nepotvrdily, avšak vedly k identifikaci nového kandidátního genu *CLCN1*, jehož mutace podmiňují autosomálně dominantně dědičnou myotonii.

Ve druhé části své disertace se ing. Neřoldová věnovala problematice dědičných cholestáz v rámci grantové studie podpořené rovněž grantem AZV MZČR. Z rozsáhlého souboru téměř 200 rodin vyšetřených v posledních 15 letech vybrala pro sekvenování exomu soubor rodin s nejasnou diagnózou, který v průběhu následujících 5 let doplnila o další rodiny. Cílem projektu bylo pomocí sekvenování exomu zjistit příspěvek patogenních variant v panelu kandidátních genů asociovaných s dědičnou cholestázou a případně identifikovat nové kandidátní geny. Řešení projektu bylo zkomplikováno nejprve výpadky nového sekvenátoru ve spolupracujícím Národním centru lékařské genomiky, poté pandemií COVID-19 a nakonec nevratným poškozením sekvenátoru NCLG požárem v budově BIOCEV. Ing. Neřoldová se však chopila iniciativy, společně s Dr. Markétou Šafaříkovou zavedla na Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky techniku celoexomového sekvenování

a díky dohodě o rabatu na sekvenační chemii s dodavatelem zajistila, že původní rozpočet grantu nebyl při dodržení anotovaného počtu vyšetřených rodin překročen.

V průběhu svého pobytu v Laboratoři experimentální hepatologie IKEM prošla Ing. Neřoldová pozoruhodnou transformací od analytičky plnící jednoduchá zadání po plnohodnotnou členku vědeckého týmu schopnou přicházet s vlastní iniciativou. V průběhu této transformace si osvojila širokou škálu laboratorních technik, zejména technik DNA a RNA analýzy včetně sekvenačních technik nové generace a základů bioinformatiky. Výsledky její práce jsou reprodukovatelné, naprosto spolehlivé a důvěryhodné. Vedle toho prokázala i vlohy manažerské, a to jak v podobě důkladné přípravy podkladů pro soutěže dodavatelů laboratorní techniky, tak při řešení nečekaných krizových situací.

Publikace k tématu disertace:

1. Viktor Stranecky, Evita van de Steeg, **Magdalena Neroldova**, Ondrej Luksan, A.S. Knisely, Stanislav Kmoch, Alfred H. Schinkel, Milan Jirsa. Molecular Basis and Mechanism of Rotor Syndrome. In: Haussinger D, Beuers U, Trauner M (eds): XXII International Bile Acid Meeting – Hepatic and Extrahepatic Targets of Bile Acid Signaling. Falk Symposium 184, Vienna 2012, pp. 10 – 18. Karger AG, Basel 2012. Kapitola v monografii, **bez IF**.
2. **Neroldova M**, Stranecky V, Hodanova K, et al. Rare variants in known and novel candidate genes predisposing to statin-associated myopathy. *Pharmacogenomics* 2016;17:1405-14. **IF=3,425**
3. Stranecky V, **Neroldova M**, Hodanova K, et al. Large copy-number variations in patients with statin-associated myopathy affecting statin myopathy-related loci. *Physiol Res* 2016;65:1005-11. **IF=2,139**
4. Sticova E, **Neroldova M**, Kotalova R, Subhanova I, Jirsa M. ABCB4 disease mimicking morbus Wilson: A potential diagnostic pitfall. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:121-5. **IF=1,648**
5. **Neroldova M**, Ciara E, Slatinska J, et al. Exome sequencing reveals IFT172 variants in patients with non-syndromic cholestatic liver disease. *PLoS One* 2023;18:e0288907. **IF=3,752**

Prezentace na kongresech a sympoziích:

Neřoldová M, Sticová E, Kotalová R, Trunečka P, Budišová L, Stránecký V, Kmoch S, Jirsa M. Variabilní expresivita deficitu MDR3: cholestatická cirhóza, AIH, PSC a jaterní akumulace mědi typická pro Wilsonovu chorobu *XLV. Májové hepatologické dny*, Olomouc 10. - 12. 5. 2017, přednáška

Magdaléna Neřoldová, Raďana Kotalová, Eva Sticová, Milan Jirsa. Dědičné poruchy sekrece žluče. *XLVI. Májové hepatologické dny*, České Budějovice 16. - 18. 5. 2018, přednáška

Neřoldová M, Sticová E, Kotalová R., Šafaříková M, Pfeiferová L, Kalousová M, Zima T, Stránecký V, Kmoch S, Jirsa M. Sekvenování nové generace v diagnostice dědičných cholestáz, *XLVIII. Májové hepatologické dny*, Praha, 12. - 14. 5. 2021, přednáška

Magdaléna Neřoldová, Elžbieta Ciara, Janka Slatinská, Soňa Fraňková, Petra Lišková, Radana Kotalová, Janka Globinovská, Markéta Šafaříková, Lucie Pfeiferová,, Hana Zůnová, Lenka Mrázová, Viktor Stránecký, Ondřej Fabián, Eva Sticová, Daniela Skanderová, Jan Šperl, Marta Kalousová, Tomáš Zima, Milan Macek, Joanna Pawlowska, A.S. Knisely, Stanislav Kmoch, Milan Jirsa. Diagnostic outcome study of exome sequencing in genetic cholestasis reveals IFT172 variants in association with non-syndromic liver disease. *AASLD Liver Meeting*, 4. - 8. 11. 2022, Washington, poster

V Praze dne 4.12.2023



Prof. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.
školitel