

## Oponentský posudek

disertační práce Mgr. Martiny Hrubé, studentky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně, studijní obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, vypracované na téma:

### **Analýza strukturních chromosomových přestaveb u hematologických neoplázií**

#### ***Studium strukturních chromosomových aberací buněk chronické lymfatické leukemie po DSP30/IL2 stimulované kultivaci***

Doktorská disertační práce obsahuje 89 stránek vlastního textu, abecední seznam 110 literárních citací a přílohu, zahrnující seznam vlastních publikací a prezentací. Je doplněna 9 tabulkami, 12 obrázky a 8 grafy.

Práce začíná **Abstraktem** v českém a anglickém jazyce, následuje **Obsah** se seznamem tabulek, vyobrazení, grafů a zkratk. V kapitole **Úvod** autorka podrobně popisuje studované onemocnění, detailně se věnuje jednotlivým chromosomovým aberacím u chronické lymfatické leukemie (CLL) i současným možnostem jejich detekce. Celá úvodní část prokazuje dokonalou orientaci autorky v dané problematice.

**Cíle práce** jsou jasně a přesně formulovány. V práci byly podrobně studovány rekurentní chromosomové změny po stimulované kultivaci CLL buněk, byl zhodnocen přínos této kultivace pro cytogenetickou analýzu včetně vlivu nalezených aberací na progresivitu onemocnění.

Kapitola **Metodika** popisuje rozsáhlý soubor vyšetřených vzorků – celkem 391 vzorků (383 vzorků kostní dřeně a 8 vzorků periferní krve) od 337 pacientů s chronickou lymfatickou leukemií. Metodicky byly využity stimulační kultivace CLL buněk pomocí DNA oligonukleotidu DSP30 a interleukinu 2, v pilotní části práce paralelně s klasickou 24 hodinovou cytogenetickou kultivací. Základní FISH analýza pro běžné prognostické aberace byla doplněna dalšími specifickými sondami pro detekci dalších změn a jednotlivých zlomových míst.

**Výsledky** práce jsou popsány v textu ve 2 podkapitolách a přehledně dokumentovány v tabulkách a grafech – vyzdvihla bych především velký počet obrázků, jasně zobrazujících jednotlivé souvislosti zvláště u klonálního vývoje onemocnění.

Podrobná **Diskuze** rozebírá dosažené výsledky, srovnává je s výsledky ostatních tuzemských i zahraničních prací. Ukazuje schopnost autorky orientovat se v dané problematice, pracovat s literaturou i samostatně zpracovávat množství literárních a především laboratorně získaných dat.

**Závěr** práce shrnuje dosažené výsledky a potvrzuje tak splnění stanovených cílů. Poukazuje na nové poznatky, vyplývající z výsledků analýzy chromosomových aberací po stimulaci CLL buněk, především význam sledování klonálního vývoje i současného výskytu odlišných klonů pro další vývoj a prognózu onemocnění.

Studium chromosomových aberací buněk chronické lymfatické leukemie po stimulaci je aktuálním tématem u nás i v zahraničí, autorka využila adekvátní metody k získání nových poznatků v této problematice. Po formální stránce je práce velice dobře zpracovaná.

**Na autorku mám následující dotazy:**

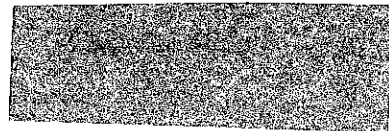
1. Dle současných diagnostických kritérií vyřazují některé specifické aberace např.  $t(8;14)(q24;q32)$ ,  $t(14;18)(q32;q21)$  či  $t(11;14)(q13;q32)$  pacienty s tímto nálezem z diagnózy CLL a řadí je do skupiny onemocnění s nepříznivou prognózou (Burkittův lymfom/Burkitt like leukemie, folikulární lymfom, lymfom z buněk pláštěvé zóny). Jak si vysvětlujete přítomnost těchto aberací ve Vámi vyšetřeném souboru - případně došlo u těchto pacientů v průběhu onemocnění ke změně diagnózy?
2. Řada autorů, využívajících pro cytogenetickou analýzu stimulované CLL buňky, udává i současný výskyt neklonálních aberací, vzniklých v důsledku stimulací aktivovaného enzymu AID, který indukuje vznik cytogenetických aberací v normálních buňkách. Setkali jste se s přítomností těchto neklonálních aberací i ve Vašem souboru?

## ZÁVĚR

Práce splnila vytyčené cíle a požadavky, kladené na disertační práci v daném oboru. Autorka jednoznačně prokázala odborné teoretické znalosti i praktický přístup k řešení problematiky chromosomových aberací u chronické lymfatické leukemie. Dosažené výsledky, publikační i přednášková aktivita na tuzemských i zahraničních konferencích demonstrují schopnost autorky samostatně řešit vědecké a výzkumné úkoly a prezentovat jejich výsledky.

Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě a po úspěšném obhájení k udělení titulu Ph.D.

V Praze 13.2. 2014



RNDr. Jana Březinová, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze  
Oddělení cytogenetiky  
U Nemocnice 1  
128 20 Praha 2