

Posudek oponenta

Diplomová práce

Autorka: Bc. Dominika Rendlová

Téma: KLINICKÝ VÝZNAM NĚKTERÝCH MUTACÍ U MNOHOČETNÉHO MYELOMU

Předložená diplomová práce zpracovává téma mnohočetného myelomu (MM), má spíše popisný charakter, protože neobsahuje praktickou laboratorní část. Práce je napsána pečlivě s minimálním počtem překlepů či formálních chyb (např. v tabulce IV. na str 13 chybí u některých údajů %, v celé práci je chybně uvedena t(11;14) (q13;q32)). Práce je vhodně doplněna tabulkami a obrázky a po formální i obsahové stránce (celkem 78 str.) zcela určitě splňuje požadovaná kritéria na DP. Seznam použité literatury je uveden na 13 stranách, což dokládá zájem studentky o dané téma.

V rámci úvodu je rozpracována problematika MM velmi podrobně a přehledně. Teoretická část zahrnuje detailní popis, incidenci, příznaky, příčinu a prevenci MM, dále diagnostická kritéria a přehled jiných onemocnění podobných MM. Velmi podrobně je také popsána možná léčba tohoto onemocnění. Protože v názvu práce autorka přímo uvádí, že se bude zabývat významem mutací u MM, trochu mi chybí, i vzhledem k zaměření studentky, podrobnější popis uvedených mutací. Např. u uvedených translokací, co se přesně děje z molekulární genetického hlediska a proč jsou tedy některé typy mutací považovány za příznivé a jiné za nepříznivé. V případě mutací genu *TP53* autorka uvádí pouze deleci. V tomto případě je důležitá i znalost tzv. uniparentální disomie (UDP), kdy může být pacient mutovaný homozygot bez delece a aktivita p53 je vypnuta, což není ani diskutováno. Chci říct, že toto téma – mutace *TP53* jsou zúženy v této práci pouze na delece, ale mutací *TP53* asociovaných s malignitami je pospáno velmi podrobně daleko více (např. monoalelická mutace, bialelická inaktivace) a mají také diagnostický význam.

Významně mi chybí popis použitých metod, které se normálně používají v genetické laboratoři pro diagnostiku MM a to v širším kontextu. Autorka mohla ve své práci minimálně teoreticky uvést, kterými metodami byli stanoveny nalezené mutace v analyzovaném souboru pacientů. Jestli to byl zejména cytogenetický záchyt, nebo záchyt pouze metodou FISH, jinou fluorescenční cytogenetickou metodou, metodou real-time PCR apod. Jak byly stanoveny translokace IgH genu. Jestli byla a má být u tohoto typu onemocnění zohledněna také klonalita a tedy jak velký je klon buněk s mutací. Myslím, že výběr laboratorní metody mohl významně ovlivnit získané výsledky. Špatně je také uveden název laboratoře (Laboratoř lékařské genetiky), ve které byly prováděny genetické testy.

Dále jsem nepochopila dvě hypotézy:

1. Pacienti s mutací *TP53* mají nižší míru celkového přežití než pacienti bez mutací.
2. Pacienti s mutací *TP53* mají kratší dobu remise než pacienti bez mutací.

Prosím tedy o vysvětlení v prezentaci, co to přesně znamená, jestli pacienti bez mutací jsou pacienti, kteří nemají mutaci *TP53* nebo nemají žádnou mutaci. Hypotézy by měly být formulovány přesněji. Obě hypotézy byly vyvráceny, ale myslím, že měly být proto postaveny

jinak: pacienti s mutací TP53 nemají nižší míru celkového přežití než pacienti bez mutací a pacienti s mutací TP53 nemají kratší dobu remise než pacienti bez mutací. V opačném případě byly hypotézy spíše potvrzeny.

V rámci praktické části jsou zpracovány retrospektivně výsledky od 110 pacientů. Výsledky jsou zpracovány pomocí dostupných statistických metod. Zajímalo mě, zda měla studentka k ruce nějakého statistika nebo výsledky zpracovala samostatně. Diskuse je poměrně obsáhlá a je zaměřená zejména na porovnání získaných výsledků s jinými publikovanými výsledky na úrovni porovnání procentuálních záchytů sledovaných faktorů. Není zde diskutován výběr a způsob detekce daných mutací, jejich fenotypový význam, velikost klonu maligních buněk a možný vliv takových faktorů na průběh prognózu onemocnění. Pro příště bych doporučila v případě zvoleného tématu oslovit také genetika, který by mohl pomoci i s praktickou částí. Uvedené nedostatky zřejmě vycházejí z technického zázemí, které měla studentka k dispozici (nedostala se ke všem informacím, přímo do laboratoří apod.).

Celkově práci hodnotím jako kvalitní a doporučuji ji k obhajobě hodnotím známkou velmi dobře.

Otázky oponenta:

1. Co by mohlo diagnostiku MM významně zlepšit?
2. Řadí se MM mezi nádorová onemocnění?
3. Má význam zjišťovat u MM klonalitu?
4. Skutečně nebyly nalezeny více než 4 mutace u analyzovaných pacientů (viz str. 39) nebo se další mutace spíše nesledovaly?
5. Jak je možné zajistit, aby vlastní transplantované buňky pacienta neobsahovaly žádnou mutaci? Proč se nepoužívá U MM autologní transplantace a proč? Nebo se používá?
6. Proč se v prognostických kritériích používá kritérium 5-ti letého přežití, umíte to vysvětlit?
7. Proč se MM vyskytuje více u Afroameričanů, je možné to nějak vysvětlit?
8. Jak si vysvětlujete u hyperdiploidii, že trizomie chromozómu 3 a 5 má lepší prognózu a trizomie 21 ji má naopak horší?
9. Proč jste zamítla obě stanovené hypotézy? Prosím o vysvětlení v rámci obhajoby.

17.5. 2022 V Českých Budějovicích

Mgr. Dagmar Riegert Bystřická, Ph.D.