

UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE

2. lékařská fakulta

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF a FN Motol

V úvalu 84, 150 06 Praha 5

Přednosta: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc



Tel.: +420 2 2443 3501

Fax: +420 2 2443 3520

E-mail: petr.goetz@lfmotol.cuni.cz

E-mail: ivana.funkova@lfmotol.cuni.cz

Praha, 20.6.2006

Oponentský posudek

Disertační PhD práce Mgr. Hany Žižkové: Telomerázová aktivita a exprese jejích regulačních genů u pacientů s myelodysplastickým syndromem a akutní leukémií. Předložená práce obsahuje 63 stran textu, 75 literárních citací, 12 stran tabulkové přílohy, seznam publikací a prezentací a 6 příloh publikací in extenso v domácím a zahraničním tisku, včetně odeslané práce do tisku v impaktovaném periodiku.

Práce je vyváženě členěna na úvod, rozbor problematiky, metody a materiál, výsledky, diskusi, závěry a seznam použité literatury.

Rád bych zdůraznil, že úvod do problematiky telomerických sekvencí, telomerázové aktivity, úlohy jejích regulačních genů včetně klinických charakteristik myelodysplastického syndromu a akutních leukemií (na 22 stranách textu) je napsán mimořádně zdařile, koncizním a naprosto srozumitelným, přímo pedagogicky pojatým a čtivým způsobem. Obrázky jsou vhodně volené a perfektně provedené. Je až s podivem, jak disertantka, absolventka přírodovědecké fakulty, pronikla i do klinických hematologických otázek a problémů ve vztahu k teloméro-telomerázovému komplexu. Rozbor názorně dokumentuje nejen dokonalou orientaci disertantky v problematice, ale i složitost poznanych i dosud nepoznaných regulačních vztahů telomerázové aktivity, rozporuplnost expresních studií a obtížnou korelaci s průběhem onemocnění.

Charakteristika souborů pacientů a kontrol včetně použitých molekulárně genetických metod pečlivě popsanych, prozrazuje rozsáhlý objem vykonané práce.

Výsledky jsou podány přehledně a doloženy řadou tabulek a grafů. Složitost regulačních vztahů telomerázové aktivity s klinickými dopady prezentují i četné výjimky z prokazovaných závislostí i obtížná konfrontace s literárními údaji.

Je třeba pozitivně hodnotit autorčino zpřesnění, respektive zpřísnění kritérií pro stanovení positivity TA na 2 směrodatené odchytky oproti průměru u zdravých kontrol. Tento přístup, oproti literárním údajům, zcela zásadně charakterizuje nepochybně zvýšené aktivity TA, komplikuje však srovnání s literárními nálezy.

Disertantka nabízí a diskutuje přehledným způsobem řadu závěrů :

TA pravděpodobně narůstá (nesignifikantně) v progresi MDS a leukemické transformaci. Nízké hladiny TA signalizují pravděpodobně delší přežití pacientů s MDS.

Prokázána signifikantní korelace TA se zkrácenými teloméry .

TA je u pacientů s AML a ALL signifikantně vyšší a souvisí s počtem blastů. S úbytkem blastů při léčbě TA klesá, na délku přežití vliv nemá.

Vysoké, i když variabilní, exprese regulačních genů *hTERT* a *c-Myc* prokázala autorka v souladu s literaturou zejména u pacientů s pokročilými formami MDS. Také exprese dalších studovaných genů byla u vyššího procenta pacientů s MDS zvýšená, nejvíce u genů *POT1* a *TRF1*. Podobné nálezy byly získány u pacientů s AML.

Nadějnými prognostickými faktory MDS se jeví zejména expresní profily genu *hTERT* a genu *c-Myc*

Autorka správně upozorňuje na nutnost rozšíření souborů a prodloužení sledování pacientů, aby zejména prognostické odhady byly upřesněny a verifikovány.

Formální úroveň práce je velmi dobrá, chyby nejsou časté, jsou to jen ty, které nezachytí program kontroly pravopisu.

Disertantka je spoluautorkou práce v Leukemia Research s IF 2,37

ČLČ

Transfuse a hematologie dnes

Kapitoly v zahraniční monografii

Do tisku (Leukemia Research) byla odeslána práce týkající se exprese genu POT1 korelující s TA u pacientů s MDS a AML, kde je disertantka prvou autorkou. Dále je presentováno 24 abstrakt z domácích a zahraničních konferencí a 3 přednášky.

K práci bych měl několik otázek :

Jak lze vysvětlit prakticky stejný počet pacientů s MDS majících TA v kostní dřeni vyšší oproti periferní krvi a pacientů vykazujících hodnoty opačné ?

U blastů stoupá telomerázová aktivita v závislosti na zkracování telomerických repetit. Lze stanovit určitou hranici repetit, například ve srovnání s kmenovými buňkami ?

Byly u Kaplan-Meierových křivkách přežití terapeutické protokoly pacientů stejné ?

Závěr :

Autorka předloženou disertační práci i svou dosavadní odbornou a publikační aktivitou jednoznačně dokládá schopnost samostatně řešit komplexní úkoly a témata. Prokazuje, že dovede zpracovat velké množství faktů, zvládnout náročně metodiky, kriticky interpretovat a prezentovat dosažené výsledky a vysoce profesionálně diskutovat. Všechny cíle řešení i obecné cíle vědecké přípravy byly odpovídajícím způsobem dosaženy, chybí jen potvrzení, že práce uvedená v příloze disertace byla přijata k otištění v impaktovaném periodiku. Za tohoto předpokladu jednoznačně doporučuji přijetí práce k obhajobě a na jejím základě udělení titulu PhD.


Prof. MUDr Petr Goetz, CSc