

Oponentský posudek

Disertační práce Mgr. Hany Žižkové v programu molekulární a buněčná biologie na Přírodovědecké fakultě University Karlovy v Praze
na téma

„Telomerázová aktivita a exprese jejích regulačních genů u pacientů s myelodysplastickým syndromem a akutní leukémií“

Disertační práce byla vypracována na oddělení molekulární genetiky Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze za podpory grantů MZ0002373601 a IGA NC5903-3 a NC7606 Ministerstva zdravotnictví.

Téma disertační práce je velmi aktuální a nejen z molekulárně biologického hlediska, ale také z hlediska klinického. Cílem práce je stanovení aktivity telomerázy u pacientů s myelodysplastickým syndromem a akutní leukémií, stanovení exprese genů podílejících se na regulaci aktivity telomerázy, definice vzájemných vztahů délky telomér, telomerázové aktivity a expresních profilů genů a určení jejich významu z hlediska diagnózy, prognózy a léčby nemoci.

Práce je předkládaná v češtině, přehledně uspořádaná, rozdělená. Text má 63 stran, rozdělená do 8 kapitol, dále seznam použité literatury a odkazů, přílohu tabulky, seznam publikací a prezentací a přílohu publikací.

Z celkového počtu 7 publikací je disertantka u 6 spoluautorkou (3 práce v zahraničních a 3 práce v domácích časopisech). Do zahraničního tisku (Leukemia Research) byla odeslána práce týkající se exprese genu POP1 a její korelace s telomerázovou aktivitou u pacientů s myelodysplastickým syndromem a akutní leukémií, kde je první autorkou. Dále předkládá 24 abstrakt z domácích a zahraničních konferencí a 3 přednášky.

Hodnocení

Téma předložené disertační práce je velmi aktuální, Formální zpracování a zejména obrazová dokumentace jsou na velmi vysoké technické úrovni.

Kapitoly úvod a problematika pojednávající o problematice telomerázového komplexu zahrnuje také charakteristiku myelodysplastického syndromu a akutních leukémií. Samostatná podkapitola je věnována telomerázové aktivitě u hematologických malignit, což svědčí o velmi dobré orientaci disertantky ve zvoleném tématu a to také z hlediska klinického.

Kapitola biologický materiál zahrnuje také stručnou charakteristiku unikátního souboru pacientů s MDS a AL a kontrol.

V kapitole metody jsou podrobně popsány použité molekulárně biologické metody a metody statistické analýzy.

Výsledky jsou přehledné a jsou doplněny tabulkami a grafy. Telomerázová aktivita je signifikantně vyšší u pacientů s MDS než u zdravých dárců, její vzestup společně s počtem blastů u blastických forem MDS však není signifikantní. Výsledky exprese studovaných genů potvrdily některé literární údaje o vysoké, ale variabilní expresi regulačních genů *hTERT* a *c-Myc*, u pacientů s MDS a AML. Zvýšená exprese genů *POT1* a *TRF1* u pacientů s MDS zatím nebyla v literatuře publikována.

Diskuse je napsána srozumitelně na vysoké odborné úrovni i z klinického hlediska a ukazuje na složitost regulačních vztahů telomerázové aktivity a její korelace s klinickými projevy onemocnění. Obsahuje srovnání s recentními literárními údaji.

V závěrech je přehled všech dosažených výsledků: signifikantní nárůst TA u pac. s MDS oproti zdravým dárcům, při leukemické transformaci není signifikantní. TA je prokazatelně vyšší u pac. s AL. Byla prokázána zvýšená relativní exprese většiny studovaných genů u pac. s MDS. Nadějnými prognostickými faktory MDS se jeví expresní profily genů *hTERT* a *c-Myc*, zejména u pacientů s časnými formami MDS.

V neposlední řadě svědčí výsledky práce i o vysoké odborné úrovni školitele a pracoviště, na kterém byla prováděna.

Otázky

Str. 23 – průměrný věk negativních kontrol byl 35,5 let, u pacientů s MDS 58,5 let. Existuje vztah mezi TA a věkem ?

Str. 33 - signifikantní nárůst telomerázové aktivity oproti zdravým dárcům již u RA a RARS – byla stanovována u vás, nebo dle literárních údajů TA v buňkách erytroidní složky kostní dřeně (glycophorin +), případně srovnání glycophorin +/glycophorin – populací ?

Str. 33 – jak si vysvětlujete diskrepanci mezi aktivitou TA v buňkách kostní dřeně
a v periferní krvi

Závěr

Předložená disertační práce má velmi dobrou odbornou úroveň, její výsledky jsou součástí kvalitních publikací v českém i zahraničním písemnictví.

Práce je velmi dobré odborné úrovni, po stránce obsahové se jedná o koncepční práci. Cíle práce, jež si autorka stanovila byly splněny, závěry jsou jasně formulovány.

Autorka předloženou disertační práci i publikační aktivitou prokázala nejenom schopnost zvládnout náročné metodiky, ale také schopnost objektivní interpretace dosažených výsledků a profesionální diskuse. Přínosem práce je poskytnutí konkrétních závěrů, které mají nejenom vědecký ale také klinický význam, a jsou také zdrojem pro další vědecko-výzkumnou činnost.

Vzhledem k výše uvedených skutečnostem doporučuji předloženou práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu Ph.D. podle zákona § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Praze dne 31.7.2006

MUDr. Magda Šišková, CSc.