

Posudek na Dizertační práci „Diferenciační plasticita kmenových buněk“

student: MUDr. Kamila Polgárová, studijní program Imunologie, 2.LF UK

Předmětem posudku je hodnocení Dizertační práce MUDr. Kamily Polgárové na téma „Diferenciační plasticita kmenových buněk“. Práce je psaná anglickým jazykem, v rozsahu 136 stran + suplementa. Školitelem je prof. MUDr. Tomáš Stopka, PhD, konzultant je doc. MUDr. Ondřej Hrušák, PhD.

Po formální stránce se jedná o výborně napsanou práci, v dostatečném rozsahu a psanou velmi dobrou angličtinou s minimem chyb. Výsledky jsou kvalitně doloženy v přiložených publikacích, kterých je celkem 7, z toho se 3 týkají hodnocené práce a 4 jsou na jiná témata nesouvisející s PhD prací. V relevantních publikacích je autorka 2x první autor a 1x spoluautor, jedná se o velmi kvalitní publikace, které prošly peer-review procesem. Práce splňuje nároky kladené na PhD studenty.

Po odborné stránce se jedná také o vynikající práci. Autorka se věnovala ve svém studiu molekulární hematologii, studovala principy patofyziologie akutní lymfoblastové leukemie a myelodysplastického syndromu a věnovala se studiu mechanismům diferenciaci buněčných populací v lidské hematopoeze. Jedná se o zajímavá, moderní, a z medicínského pohledu velmi důležitá témata. Metodicky využívala zejména molekulárně biologické metody jako jsou pokročilé sekvenační metody NGS a stanovování genové exprese v jednotlivých buněčných subpopulacích izolovaných z kostní dřeně. V první publikaci (1. autor) se zaměřila na analýzu exprese klíčových diferenciačních genů během hematopoezy a vztahu exprese těchto genů na vývoj myeloidních vs. lymfoidních prekurzorů za fyziologických okolností a u pacientů s akutní leukémií; popsala rozdíly mezi jednotlivými buněčnými populacemi a vytvořila veřejně dostupnou databázi umožňující jejich srovnání. V druhé publikaci (spoluautor) studovala se svými kolegy atypické formy B-ALL, které se iniciálně prezentovaly jako leukemie s lymfoidním fenotypem s následným liniovým přesmykem do fenotypu myeloidního - označované jako switch ALL (sw ALL). Popsala změny v expresi CEBPA jako jednoho z významných regulátorů tohoto liniového přesmyku a epigenetické mechanismy podílející se na změnách v CEBPA expresi. Ve třetí publikaci studovala dynamiku vzniku mutací u pacientů s MDS a klonální vývoj maligní hematopoezy v závislosti na léčbě azacitidinem. Poukázala také na možnosti predikce relapsu onemocnění v závislosti od klonální evoluce a vytvořila statistický model hodnotící vliv jednotlivých mutací na prognózu pacientů s MDS.

Otázky:

Jak je definována změna "linie" - změnou exprese typických povrchových antigenů nebo komplexní změnou genové exprese? Jak lze dokázat, že se nejedná o pouhou patologickou expresi myeloidních genů v B-ALL lymfoblastech v důsledku maligního zvratu?

Zjišťovali jste mutace v kódujících sekvencích genů, ale mutace mohou být i v promotorových sekvencích genů a mohou ovlivňovat regulaci genů např. změnou vazby transkripčních faktorů. Jsou tyto typy mutací také přítomné u MDS a studovali jste je? Které mutace se objevují u MDS na počátku onemocnění nejčastěji?

MUDr. Pavel Otáhal, PhD

V Praze, 11.9.2019

Ústav hematologie a krevní transfúze