

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Ústav patologické fyziologie

1. lékařská fakulta

U nemocnice 5, 128 53 Praha 2

Přednosta: Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.



Posudek školitele pro obhajobu disertační práce Mgr. Pavla Burdy

Doktorand **Mgr. Pavel Burda**, narozený 2.4.1982 v Litomyšli, PhD student postgraduálního studia v biomedicíně na Ústavu patologické fyziologie, 1. lékařské fakulty UK v Praze.

Vážení členové komise, vážený předsedo,

Je mi potěšením napsat doporučující dopis stran obhajoby disertační práce studenta Mgr. Pavla Burdy, který je řádným postgraduálním studentem biomedicíny a který se významně podílí na vědeckém projektu objasňujícím mechanismy nádorové transformace a jejich využití pro odstranění nádorových buněk v oboru experimentální hematologie.

Mgr. Pavel Burda, absolvent Přírodovědecké fakulty UK v Praze, pracuje v mé laboratoři na 1. Lékařské fakultě UK v Praze. Jeho vědecký projekt, má za cíl objasnit molekulární aspekty interakce liniově specifických transkripčních faktorů GATA-1 a PU.1 v mechanismech účastnících se indukované diferenciace leukemické buňky. Projekt vychází z výsledků, jež ukazují, že trvalá proliferace a zablokovaná diferenciace leukemických buněk je kontrolována genetickými a epigenetickými mechanismy, jež se odehrávají na jaderné DNA zabalené do nukleoproteinové struktury označované jako chromatin. Chromatinové změny participují na transkripční regulaci kritických molekul vývoje krevních buněk vedené transkripčními faktory PU.1 a GATA-1, jejichž role se předpokládá na vzniku akutní leukemie a ve schopnosti opětovně indukovat v nádorových krevních buňkách diferenciaci.

Vědecká práce Pavla Burdy spočívá v molekulárním přístupu v otázce leukemogeneze a studiu role manipulace stoichiometrie kritických transkripčních faktorů v indukci leukemické diferenciace. V práci „PU.1 activation relieves GATA-1-mediated repression of Cebpa and Cebfb during leukemia differentiation“, jež vyšla v říjnu 2009 v časopise Molecular Cancer Research, identifikoval Pavel Burda molekulární podpis transkripčních faktorů PU.1 a GATA-1 a manipulací jejich exprese dokázal ovlivnit osud leukemických buněk a dosáhnout stavu, kdy se tyto buňky funkčně mění v diferencované elementy dále neschopné leukemického růstu. Zjistil, že GATA-1 a PU.1 se v průběhu leukemogeneze nacházejí poblíž svých genových cílů (jež zahrnují rozsáhlý genetický program asi 1/10 existujících genů) a vzájemně inhibují jejich transkripci. Tím vzniká stav, kdy je diferenciace krevních buněk zablokovaná. Manipulací exprese GATA-1 a PU.1 a to v obou směrech lze tento stav účinně odblokovat a umožnit

Tel.:

+420-2-2496 5901

Fax:

+420-2-2491 2834

VAT No.:

001-00216208

E-mail:

patfyz@lf1.cuni.cz

leukemickým buňkám diferenciaci do rozličných krevních linií. Tento objev a z něho vycházející postup lze obecně charakterizovat jako vysoce originální s možností následného využití pro design diferenciacní terapie lidských leukemií.

Nově objevený mechanismus působení transkripčních faktorů PU.1 a GATA-1 v leukemickém bloku buňky a při jeho odstranění zahrnuje následující kroky:

1) na myelo-lymfoidních genech (jež regulují vývoj monocytů, granulocytů a lymfocytů) se PU.1 váže přímo na DNA, ale je zde přímo tlumen faktorem GATA-1.

2) aktivací PU.1 (nebo inhibicí GATA-1) vznikne nadbytek PU.1, který není kompenzován molekulami GATA-1 a po vazbě na DNA dochází k odblokování inhibice myelo-lymfoidních genů a diferenciaci leukemických buněk do myelo-lymfoidních linií.

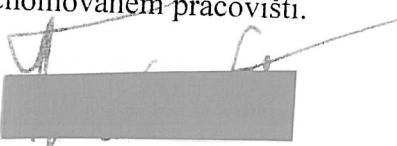
3) na erytroidních genech (jež regulují vývoj erytrocytů) po vazbě GATA-1 na cílové sekvence dochází k tlumení transkripce pomocí interakce s PU.1.

4) aktivací GATA-1 (nebo inhibicí PU.1) lze navodit nadbytek volného GATA-1 proteinu nekompenzovaného hladinou PU.1 a tím dojde k aktivaci erytroidních genů a diferenciaci leukemických buněk do erytroidní linie.

Naše data ukazují, že manipulace transkripčních faktorů PU.1 a GATA-1 v buňkách erythroleukemie je účinný nástroj pro navození diferenciace leukemických blastů.

Dominívám se, že Mgr. Pavel Burda je vynikajícím kandidátem pro udělení titulu PhD. Jeho udělení pomůže pokračovat Pavlovi v jeho vědecké práci na Ústavu patologické fyziologie či na jiném renomovaném pracovišti.

Děkuji,



MUDr. Tomáš Stopka PhD (*školitel kandidáta*)
Ústav patologické fyziologie I. LF UK
Unemocnice 5, 128 53 Praha 2
tel: 22496 5970
fax: 22491 2834
e-mail: tstopka@lf1.cuni.cz