

Posudek školitele na disertační práci Mgr. Heleny Handrkové.

Molekulární mechanismy Diamondovy-Blackfanovy anémie (Molecular mechanisms of Diamond-Blackfan anemia).

Disertační práce Mgr. Heleny Handrkové je výsledkem genetického a molekulárně-biologického výzkumu jmenované a týmu oddělení buněčné fyziologie ÚHKKT, do kterého byla Mgr. Handrková zapojena. Práce je vystavěna na třech článcích publikovaných v kvalitních mezinárodních časopisech se souhrnným impakt-faktorem 15,9.

Cílem výzkumné práce Heleny Handrkové bylo přinést nové poznatky o molekulárních mechanismech zodpovědných za rozvoj a progresi vzácného vrozeného syndromu, dnes řazeného mezi ribozómopatie - Diamondovy-Blackfanovy anémie.

Práce se skládá z velmi podrobného a zdánlivě dosti širokého (šedesátistránkového) úvodu. Čtenář však záhy pochopí, proč je úvod tak rozsáhlý. Aby autorka usnadnila čtenáři pochopit smysl a logiku některých experimentů bylo nutné nejen poskytnout základní informace o DBA projevech a terapii, ale vysvětlit také, alespoň v obrysech mechanismy biogeneze ribozómu a také komplexní regulaci tohoto procesu.

Další části disertační práce se odvíjí o jednotlivých stanovených cílů – tedy především identifikace kauzálních genů DBA, korelace mutace s fenotypem onemocnění a popisu možných molekulárních mechanismů onemocnění.

První práce shrnuje identifikaci nové kauzální mutace genu pro ribozomální protein 17 malé podjednotky (RPS17) identifikované při mutačním skríningu 5 kandidátních genů u pacientů z Českého registru DBA. Práce vyšla v časopise Human Mutation.

V druhé práci je obsažena identifikace dalších kauzálních mutací, tentokrát v ribozomálních proteinech velké podjednotky (RPL5 a RPL11) a byla publikována rovněž v časopise Human Mutation.

Na těchto dvou zásadních příspěvcích k porozumění patofyziologie DBA se Helena Handrková podílela jako relativně nezkušená členka týmu především svými schopnostmi velmi precizní, exaktní, ale vynalézavé molekulární bioložky.

Třetí článek, který je podle mého názoru z hlediska vývoje vědeckých schopností Heleny Handrkové zcela zásadní, je po koncepční i experimentální stránce téměř výhradně její prací. Zde se jmenovaná pustila s pomocí důmyslného experimentálním designu do řešení otázky, zda a jak se mutace metyltransferázy PRMT3 (nalezená u jednoho z DBA pacientů)

projeví na enzymatické aktivitě tohoto proteinu a na jeho afinitě k jejímu substrátu – ribozmálnímu proteinu RPS2.

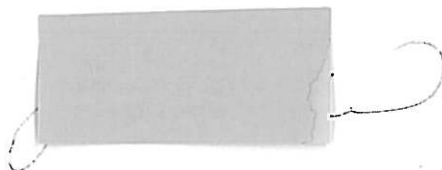
Všechny tři práce dohromady byly dosud (červenec 2011) citovány 90x.

Magistra Helena Handrková se za dobu svého postgraduálního studia stala zralou samostatnou výzkumnicí s erudicí v molekulární biologii, genetice a buněčné biologii s dalšími vlastními praktickými zkušenostmi s různými metodami včetně mikroskopie, izolace a purifikace proteinů a bílkovin, predikce struktury bílkovin, analýz post-translačních modifikací a dalších. Kromě toho jmenovaná prokázala, že je schopná psát a získávat grantové financování pro svůj výzkum.

S klidným svědomím tak mohu doporučit její práci k obhajobě a udělení titulu Ph.D.

V Praze 13/7/2011

RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.

A rectangular area of the document is redacted with a grey box. A handwritten signature in blue ink is visible to the right of the redaction, extending slightly into it.

Ústav patologické fyziologie 1. LFUK

U Nemocnice 5

120 00 Praha 2