



Praha, 10.2.2014

**Posudek disertační práce Mgr. Petry Vlčkové „Studium mechanismů agresivity akutní myeloidní leukemie v myším modelu nesoucím mutace genů *Spi1 (PU.1)* a *Trp53*“**

Autorka se ve své práci zabývá aktuálním a zajímavým tematem mechanismů a biologického pozadí akutní myeloidní leukemie a agresivity jejího průběhu v myším modelu a částečně ověřuje aplikovatelnost získaných informací i v humánní medicíně. Při řešení svého projektu používá řadu pokročilých molekulárně genetických technik včetně vytvoření myšího modelu tohoto onemocnění, RNA interference či chromatinové imunoprecipitace. Projekt vznikl na pracovišti dlouhodobě a úspěšně se danou problematikou zabývajícím.

Práce je založena zejména na prvoautorském článku v časopise *Oncogene* (*impact factor* 7,4) a i další tři (spoluautorské) články s podobnou tematikou přiložené k disertaci jsou publikovány v kvalitních zahraničních časopisech (*s impact factorem* 4,4 až 10,2). Tyto publikace prošly přísným oponentským řízením a jejich kvalitu a přínos pro obor proto není třeba dále rozebírat.

Práce je napsaná velmi pečlivě, je obsáhlá, ale přehledná a informativní. Dobře shrnuje výsledky a snaží se z experimentálních pozorování vyvodit obecně platné mechanismy buněčných regulací a deregulací leukemických buněk.

V diskusi bych rád požádal autorku o odpověď, resp. komentář k několika bodům:

- 1) V závěrech a diskusi je opakovaně zmíněno, že jste navrhli nový mechanismus vysvětlující patogenesi agresivní AML. Jak moc obecně (pro jak velkou část AML) si myslíte, že tento mechanismus, tak, jak ho popisujete, platí?
- 2) Naznačují vaše data získaná vyšetřením exprese jednotlivých genů dráhy p53 – MYB – miR155 – PU.1 u pacientů s AML (případně jiná publikovaná data) užší spojitost tohoto modelu s nějakým konkrétním subtypem AML či s nějakou rekurentní genetickou aberací?
- 3) Hledali jste u pacientů s AML aberace v příslušných genových oblastech cíleně i na DNA úrovni (delece, mutace, ...)? Měla by taková analýsa podle vás význam?
- 4) Jaký je obecně váš názor na studium lidských nemocí na myších modelech a na následnou aplikovatelnost výsledků do lidské medicíny?

**Závěrem konstatuji, že práce Mgr. Petry Vlčkové je kvalitní a dobře zpracovaná a splňuje všechny standardy disertační práce. Po jejím úspěšném obhájení doporučuji udělit Mgr. Vlčkové titul Ph.D.**

Doc. MUDr. Jan Zuna, Ph.D.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FNM

CLIP – molekulární genetika

Tel.: +420224436580

e-mail: jan.zuna@lfmotol.cuni.cz