

Posudek školitele na diplomovou práci Bc. Petry Křtěnové

Téma práce: Epigenetická regulace genu PU.1 v rezistenci na léčbu 5-azacytidinem u akutní myeloidní leukémie.

Petra začala v naší laboratoři pracovat v létě 2015. Zpočátku prošla velmi intenzivním proškolením s cílem co nejdříve dosáhnout samostatnosti v základních metodách molekulární biologie potřebných pro zamýšlený projekt. To se velmi brzy povedlo a brzy se naše setkávání omezilo na diskuzi nad naměřenými daty a naplánováním dalších experimentů. Na začátku byla jen minimální zkušenost s laboratorní prací, bakalářskou prací měla pouze v rovině rešerše. Ocenuji, že od začátku projektu až do jeho sepsání do diplomové práce měla studentka o projekt nepředstíraný zájem a nevzpomínám si, že by někdy neplatilo, na čem jsme se domluvili.

Projekt, který jsme pro Petru v laboratoři vypsalí byl jakýmsi pokračování dlouhodobé studie genu PU.1, důležitého v neerytroidní diferenciaci hematopoetických progenitorů. Tento gen a jeho dysregulace je spojován s vývojem leukémie. V rámci této diplomové práce jsme chtěli od Petry položit základ k rozřešení epigenetické regulace tohoto genu a jeho aberantní zvrátí vedoucí k vývoji akutní myeloidní leukémie. Projekt byl zasezen do kontextu léčby DNA demethylačním agens 5-azacytidinem (AZA), který v regulaci genu PU.1 hraje podstatnou roli. Problém léčby AZA bývá v brzkém selhávání léčby a vývojem rezistence. Petra ve své práci pracovala s vyšlechtěnými AZA- rezistentními klony akutní leukémie a mapovala konverzi DNA methylace na DNA-hydroxymethylaci na klíčovém enhanceru genu PU.1. V rámci projektu zjistila, že tyto epigenetické modifikace značně ovlivňují expresi PU.1. V práci ukazuje např. že AZA nebyl schopen účinně demetylovat DNA v klíčovém enhanceru, což vedlo k nízké hladině PU.1. Dále Petra identifikovala protein TET3, jako hlavní enzym zodpovědný za konverzi DNA metylace na DNA hydroxymethylaci v AML buněčné linii. Výsledky diplomové práce přinášejí nový pohled na epigenetické regulační mechanismy genu PU.1 ovlivněné léčbou AZA u AML.

Diplomovou práci vypracovala Petra velmi svědomitě a převážně samostatně. Myslím, že s mými drobnými či razantnějšími radami má práce srozumitelný kontext a jasný výstup (přemýšlíme o publikaci) a plně ukazuje, že kandidátka tématu rozumí. Sám jsem si od ní nechával několikrát zpracovávat některá aktuální témata spojená nejen s tématem práce. Pro práci s literaturou zde projevila uctyhodný cit a velmi dobrým způsobem dokáže věci zmapovat a poté vysvětlovat. Práci Petra sepsala v angličtině, bylo milým překvapením, jakým způsobem tento mnohdy nelehký úkol zvládla. Přeci jen anglický vědecký text je bez předchozích zkušeností mnohdy komplikací.

Petra během dvou let ukázala zejména svoji využitelnost pro práci ve vědeckém týmu. Další růst jí jistě přinese další etapa PhD studia na univerzitě v zahraničí, kam se chystá a já nemám obavy z nezdaru. Diplomovou práci Petry Křtěnové bez jakýchkoliv záznameníhodných výtek navrhuji ohodnotit jako výbornou.

Děkuji.

V Praze dne 3.6. 2017, RNDr. Pavel Burda PhD (školitel)