



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE
12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5
Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Julia Lukeše
Identification and Characterization of Genetic Aberrations in Acute Childhood
Leukemia

V disertační práci se MUDr. Julius Lukeš zabývá výzkumem nových genetických aberací v etiologii a patogenezi transientního myeloproliferativního onemocnění a akutních leukémií v dětském věku.

Disertační práce je psaná anglicky a má 154 stran textu disertace a rozsáhlou přílohovou část, kterou tvoří vybrané publikace autora. Disertace je založená na dvou „prvoautorských“ publikacích autora v oborových časopisech s impakt faktorem (Leukemia a Gene Chromosomes and Cancer) a dvou manuskriptech v recenzním řízení (v době odevzdání disertace).

Úvod práce (Review of literature) je přiměřený rozsahem. Autor ve čtyřech kapitolách srozumitelně, přehledně a uceleně shrnuje dosavadní poznatky o etiopatogenezi transientního myeloproliferativního onemocnění a akutních leukémiích v dětském věku. Popisuje hlavní genetické aberace asociované s leukémií dětí a zaměřuje se na transkripční faktory a signální dráhy důležité pro hematopoezu a jejich roli v patogenezi dětských myeloproliferativních onemocnění a leukémií. Obrázky, grafy a tabulky vhodně doplňují text a umožňují snadnou orientaci v popisované problematice. Cíle studie jsou srozumitelně formulovány ve třech hlavních bodech. První dva z těchto bodů jsou dále rozčleněny do několika partikulárních cílů, které tvoří hlavní část předložené disertační práce. Následující kapitola „Metody“ je napsaná srozumitelně a popisuje použité postupy do dostatečných detailů. Výsledky práce jsou členěny do dvou hlavních částí, které odpovídají prvním dvěma cílům disertační práce. Třetí cíl práce je diskutován v jednom z příložených manuskriptů, který byla v době odevzdání disertační práce v recenzním řízení. V diskuzi autor konfrontuje své výsledky se současným stavem znalostí a prezentuje význam prezentovaných publikací a manuskriptů pro prohloubení znalostí etiopatogeneze studovaných onemocnění dětského věku. V závěru autor přehledně shrnuje hlavní výsledky předkládané práce. Disertace je opatřena 437 citacemi. Citace jsou voleny přiléhavě, přiměřený je i počet recentních prací. Kopie jednotlivých publikací a manuskriptů autora a doplňkový materiál k publikacím představují přílohovou část disertační práce.

Práce je formálně velmi dobře napsaná a jsou v ní prezentovány výsledky publikované v prestižních časopisech. K práci nemám žádné zásadní připomínky.

Chtěl bych autorovi položit následující otázky:

1. U většiny pacientů s tranzientní myeloproliferativní onemocnění (TMD) dojde ke spontánní remisi. Co se stane s patologickým myeloidním klonem?
2. Transkripční faktor GATA1 se podílí na regulaci exprese erythropoetinu (Imagawa et al., Blood 89, p. 1430-1439) a erythropoetinového receptoru (Chiba et al., Proc. Natl. Acad.

Sci. USA 90, p. 11593-11597). Ovlivní izolovaná exprese zkrácené isoformy GATA1s a chybění „plnodélnkové“ isoformy GATA1wt produkci erythropoetinu a hypoxií indukovanou erythropoézu?

Závěr

Předložená disertační práce dokazuje výbornou teoretickou připravenost autora. Autor je schopen formulovat hypotézy, prezentovat výsledky výzkumu a konfrontovat je se současným stavem studované problematiky. Přináší původní a významné výsledky, které rozšiřují znalosti o mechanismech regulace maligní hematopoézy u dětí. Doporučuji přijetí disertační práce MUDr. Julia Lukeše jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti „Ph.D.“

26. srpna, 2020

Doc. MUDr. Jan Živný, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova