

Hodnocení školitele závěrečné disertační práce „Imunologická a epigenetická modulace genové exprese leukemických buněčných linií“ předkládané doktorandkou Mgr. Klárou Elknerovou

Mgr. Klára Elknerová vypracovávala experimentálně tuto práci v letech 2005 – 2010 v laboratořích oddělení buněčné biochemie Ústavu hematologie a krevní transfuze pod mým vedením. Práce se zabývá studiem genové exprese lidských leukemických buněčných linií a možnostmi jejich modulace působením monoklonální protilátky proti molekule hematopoetických kmenových a progenitorových buněk vyrobené již dříve v naší laboratoři a srovnává její účinky s moderními epigeneticky aktivními látkami kyselinou valproovou a látkou SAHA, jejichž možné využití v léčbě leukemií je diskutováno.

Práce si kladla tyto cíle:

1. Prozkoumat působení unikátní monoklonální protilátky proti molekule CD34 (klonu 4H11), vyrobeného již dříve v naší laboratoři na proliferaci, diferenciaci, apoptózu nebo zástavu buněčného cyklu u leukemických buněčných linií CD34+ a pro kontrolu i CD34-.
2. Zjistit, zda samotná monoklonální protilátka proti CD34, nebo v kombinaci s hematopoetickými cytokiny IL-3, IL-6, SCF, G-CSF, GM-CSF, G-CSF nebo v kombinaci s interferony, je schopna inhibovat proliferaci nebo indukovat diferenciaci leukemické buněčné linie MOLM-9, ustavené z leukemických buněk nemocného s chronickou myeloidní leukemií v blastickém zvratu.
3. Sledovat vliv inhibitorů HDAC (SAHA a VPA) na inhibici proliferace, indukci apoptózy nebo senescence těchto buněk.
4. Vytipovat koncentraci a čas, za jaký jsou inhibitory HDAC schopny indukovat apoptózu nebo senescenci.

Všechny cíle vytčené v práci byly splněny, i když některé s negativními výsledky. Jednalo se především o nespecifickou toxicitu monoklonální protilátky ve vyšších koncentracích i na buněčnou linii negativní na expresi molekuly CD34.

Předkládaná práce kromě bohatých výsledků a vyčerpávající diskuze poskytuje i rozsáhlý a téměř multidisciplinární přehled o současných a budoucích terapeutických monoklonálních protilátkách cílených proti nádorovým buňkám u leukemií i u ostatních nádorů a jejich vývoji. Dále popisuje účinky epigeneticky aktivních látek kyseliny valproové a SAHA v různých koncentracích na leukemických buněčných liniích ustavených od nemocných s akutní a chronickou myeloidní leukemií. Kromě dříve popsáných inhibičních účinků na buněčný cyklus, indukci apoptózy případně i diferenciaci se práce zabývá i indukcí buněčné senescence, což je doloženo četnými barevnými mikrofotografiemi.

Předkládaná práce je obsahem 2 sdělení v impaktovaných periodikách v roce 2007 a 2011 s prvním autorstvím a metodicky spoluautorstvím i v další práci z roku 2010.

Celkově práce vyčerpávajícím způsobem dokládá, že uchazečka získala přehled v širším spektru současného stavu oborů imunologie, hematologie a buněčné biochemie a dosažené výsledky, jejich metodika a diskuze, dokládá schopnost uchazečky moderně vědecky myslet, pracovat a analyzovat výsledky vědecké práce, čímž splňuje kriteria pro udělení titulu Ph. D.

V Praze dne 23.3.2011



Doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.

Oddělení buněčné biochemie ÚHKT

Ústav klinické imunologie, 3. lékařská fakulta UK