

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: Využití genomických dat k nalezení a detailnější analýze klíčových molekul u dětské akutní leukémie

Autor: Mgr. Martina Vášková
2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Vypracovala: Mgr. Marcela Vlková, Ph.D.
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Předložená práce „Využití genomických dat k nalezení a detailnější analýze klíčových molekul u dětské akutní leukémie je zaměřena na velmi aktuální problematiku typizace dětských leukémií a hledání nových molekul, jejichž sledování pomocí průtokové cytometrie by mohlo tuto diagnostiku usnadnit a zpřesnit.

Disertační práce Mgr. Martiny Váškové je zaměřena na tři části. V první části se autorka zabývá novými diagnostickými a prognostickými znaky dětské akutní lymfoblastické leukémie s cílem najít mezi geny, které odhalilo expresní profilování, molekuly, které by mohly být vyšetřovány pomocí průtokové cytometrie. Do studie bylo vybráno jedenáct znaků a jejich exprese byla cytometricky zkoumána u jednotlivých genotypů leukémií. Výsledkem je vytvoření statistického přístupu umožňujícího srovnání prediktivní hodnoty exprese jednotlivých molekul při stanovení různými metodami a návrh zařazení molekul CD27 a CD44 do diagnostického panelu rutinně vyšetřovaných molekul u dětských leukémií. Druhá část se zabývá zcela nově nalezenou expresí molekuly CD27 na B buněčných prekurzorech v kostní dřeni a dále zmapováním exprese molekul CD44 a CD27 v průběhu diferenciaci B buněk v kostní dřeni. Třetí část je zaměřena sledování exprese CD66c v diagnostických vzorcích dětské ALL od diagnózy k relapsu nemoci.

Disertační práce se opírá o čtyři originální práce, u dvou z nich v časopise Leukemia s IF 6,614, Tissue Antigens s IF 2,462 je M. Vášková uvedena jako první a v článku uveřejněném v BMC Cancer s IF 2,36 jako druhý autor. Všechny čtyři články vypovídají o vysoké kvalitě zpracovávaného vědeckého projektu.

Za hlavní přednost práce považuji tvůrčí schopnost autorky v nově pojatém statistickém využití informací získaných pomocí expresního profilování a průtokové cytometrie. Rovněž obsáhlý seznam 122 citovaných prací, z nichž autorka jasně a přehledně podává potřebné informace, dokazuje dobrou orientaci

předkladatelky práce v současné literatuře. Použité metody: polychromtická průtoková cytometrie, sortování, reverzní transkriptázová polymerázová řetězová reakce a Western Blot ukazuje na schopnost autorky využít k získání a potvrzení výsledků moderní imunologické a genetické techniky.

Jistým nedostatkem předkládané práce je nepřehlednost ve výsledcích I. části: Nové diagnosticky a prognosticky významné znaky dětské akutní lymfoblastické leukémie. V kapitole: Výsledky a diskuze na str.12 - 21 je čtenář často odkazován na přílohu číslo 2, kde jsou uvedeny příslušné grafy a dot ploty. Tato příloha nemá číslování stránek a u grafů chybí některé základní informace, tj. přesný počet pacientů náležejících k určité diagnóze. Navíc jsou grafy popisovány pouze v textu a u samotných grafů nejsou uvedeny nadpisy, což poněkud stěžuje orientaci ve výsledcích.

Otázky oponenta:

1. Znaky CD27 a CD44 se jeví jako důležité při stanovení TEL/AML^{pos} leukémií. Je exprese těchto znaků stabilní po celou dobu TEL/AML^{pos} leukémií nebo se jejich exprese mění v závislosti na léčbě či postupu choroby?
2. Jaké je autorčino spekulativní vysvětlení exprese CD27 na B buňkách představujících těžký řetězec a poté na B lymfocytech se somatickou hypermutací? Může se podle Vašeho názoru jednat o stejný spouštěcí faktor?

Závěr: Předložená disertační práce Mgr. Martiny Váškové podle mého názoru poskytuje všechny náležitosti velmi kvalitně zpracované disertační práce. Předkladatelka prokázala dostatečné tvůrčí schopnosti a splňuje podmínky podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb. Z těchto důvodů lze bez výhrad doporučit disertační práci k obhajobě Ph.D.

V Brně 14.9.2008

Mgr. Marcela Vlková, Ph.D.