

## Posudek disertační práce

Předložená disertační práce v doktorském studijním programu fyziologie a patofyziologie člověka pod názvem „Hematopoietic Stem Cell Properties and Transplantation Preconditioning Studiad by Competitive Repopulation of the Hematopoietic Tissue“, předložená MUDr. Terezou Hlobeňovou z I. LF v Praze. Práce obsahuje 108 stran v anglickém jazyce.

Cílem práce bylo sledování citlivosti hematopoetického mikroprostředí na různé faktory související s kostním metabolismem po transplantaci kostní dřeně. Práce je rozdělena do několika částí. V první části autorka popisuje studium chování kmenových buněk, které byly transplantovány příjemcům s různými kombinacemi přípravného režimu s využitím kombinace chemoterapie cyklofosfamid (CY) a celotělové ozáření (TBI) nebo busulfan (Bu). Dále byla sledována citlivost hemopoetického mikroprostředí k transplantaci po systémové aplikaci látek ovlivňující kostní metabolismus (bifosfonáty). Dále byla sledována rozdílná hematopoetická aktivita mikroprostředí ve smyslu získání citlivosti kmenových buněk k estrogeneru.

Zvolená metodika byla vybraná dobře. Použitý model s využitím myších transplantačního systému Ly5.1/Ly5.2 byl zvolen správně a transplantační režim byl také vybrán vhodně. Zde jenom dotaz – byla ve vašich experimentech pozorována GVH reakce?

V úvodní části autorka stručně popisuje stručně krvetvorbu jako hierarchický systém, zde jenom připomínám, že uvedená problematika je velice obsáhlá a např. zařazení kapitoly o iPS buňkách se mi jeví ne zcela vhodné. Také to platí pro propojení kapitoly popisující „niche“ a homingu HSCs. Zde je celá řada otázek a právě problematika hormonální dependence/independence ve vztahu kmenových buněk k mikroprostředí se jeví velice důležitá především k homingu kmenových buněk. Autorka předkládá jeden pohled k uvedené problematice – zjednodušeně řečeno, pohled na „adhezivní molekuly“ atd. Ale např. obr. 3 na str. 15 by bylo vhodnější lépe popsat (je dosti důležitý k pochopení vztahu mobilizace a homingu atd.). Připomínám jenom, že tabulka č. 1 na straně 23 nemá poznámku k citaci. Podobně to platí pro obr. 5 a 6 na straně 28, kde bych lépe rozvedl jejich popis. V statistickém hodnocení u T-testu je vhodné určit hodnotu p.

Výsledková část je zpracována poměrně dobře, není ale přehledná a nutí čtenáře listovat v textu, co trochu snižuje kvalitu práce. Zde opět jenom připomínám jak důležitý je popis předložených grafů a tabulek. Na stránce 47 a další „transplantační schémata“, které

jsou převzaty nebo upraveny z jiné publikace – citace. Doplnil bych do seznamu zkratk např. CTRL a ESTR atd. Jaké to jsou buňky B220 - str. 68 obr. 37 a 38.

Diskuse obsahuje několik samostatných kapitol, co vzhledem k profilu práce se jeví jako dobrý nápad. Problémem ale je jejich propojení. Působí dosti autonomně a kapitola o výsledcích na straně 85 to jenom zobecňuje. Je to tak trochu na škodu přeložené práce.

V seznamu publikací – příloha str. 107 není uvedeno jméno autorky „Hlobeňová“? Jaká je publikační aktivita autorky?

Další formální připomínky:

- v textu se je v několika případech špatně označena jednotka  $\mu\text{m}$ ,  $\mu\text{g}$  (str. 25, 26, 27 atd.);
- při používání popisu hematopoetického systému by bylo vhodné užívat jednotného popisu a to „hemopoietic“ nebo „hematopoietic“;
- zkratky MPP, MEP, GMP, CMP, CLP lze použít, ale v citovaných publikacích tak nejsou uvedeny;
- kvalita obrázku č. 2 není valná;
- literární přehled je sepsán dobře jednotnou formou v některých citacích jsou překlepy např. na str. 96 – Medina et al. „dutiny“ – during;

Otázky:

1. Jaký bude váš další postup v experimentální práci a zůstanete u vašeho modelu experimentu, nebo bude doplněn o další metodiky vzhledem k homingu HSCs?
2. Jaký je váš podíl na experimentální práci kterou předkládáte?

Závěr:

Předložená disertační práce obsahem a formou splňuje podmínky pro práci, kde autor má prokázat svoji schopnost vědecky pracovat. Práce je napsána v anglickém jazyce v dobrém stylu. Podle výše uvedených připomínek má práce celou řadu formálních nedostatků, co do určité míry snižuje její kvalitu. Myslím si ale, že předložená práce splňuje požadované podmínky. Autorka prokazuje, že její vědecká práce je dobrá a proto doporučuji práci přijmout a udělit MUDr. Tereze Hlobeňové titul PhD.

Prof.MUDr.Stanislav Filip,Ph.D.

4.8.2009

