

Oponentský posudek

Disertační doktorské práce **Martiny Hrubé : Studium strukturních chromosomových aberací buněk chronické lymfatické leukemie po DSP30/IL2 stimulované kultivaci.**

Práce je napsána jasným a čtivým způsobem, představuje 87 stran textu, 9 tabulek, 12 obrázků a 8 grafů. Je klasicky členěna –úvod, cíl práce, metodika, výsledky, diskuse, závěry a seznam použité literatury obsahující 110 citací.

Jako příloha je uveden seznam vlastních publikací a dalších prezentací autorky. Představuje 2 publikace, kde je autorka prvním autorem v impaktových periodících (IF shodně 2,58) 2 abstrakta z mezinárodních konferencí v žurnálech s IF (2,8 resp 4,4), 8 prezentací na českých konferencích. Jako spoluautorka je uvedena v dalších 7 publikacích v IF žurnálech (IF 2,0; 2,4 2,39; 4,13; 5,9; 5,0; 10,1), 19 prezentací na českých konferencích. Je zřejmá intenzivní prezentační aktivita představující velký objem vykonané laboratorní výzkumné práce.

Práce imponuje velkou pečlivostí a dokonalou propracovaností jednotlivých kapitol. Cíle práce jsou nepochybně aktuální jak v teoretické oblasti hematologických malignit, tak klinickým impaktem – zavedení stimulované kultivace CLL buněk pro cytogenetickou analýzu. Dosažené výsledky analýz otevírají možnost zhodnocení prognostického vývoje onemocnění. Kvalita práce je zajištěna zkušenostmi a vynikajícími výsledky školitelky prof Michalové, vedoucí Centra nádorové cytogenetiky I.LF UK.

Úvod je napsán velmi pečlivě a podrobně, nicméně koncise a čtivě, prozrazuje dokonalou orientaci autorky v problematice a schopnost kritické práce s literaturou.

V metodické části vyniká zavedení stimulované kultivace buněk CLL do laboratorní praxe Ústavu lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň a vyšetření 337 vzorků kostní dřeně/periferní krve pacientů s CLL.

Výsledky jsou prezentovány podrobně, jsou sumarizovány i do kvalitních tabulek, Obrázky jsou vynikající, dokumentující vysokou úroveň použitých cytogenetických metodik.

Velmi vypovídající o vědeckých schopnostech autorky je rozsáhlá a velmi pečlivá a kritická diskuse.

Nepochybným přínosem výsledků výzkumného projektu je rozbor delecí a translokací u pacientů s CLL a zejména popis klonů a klonálního vývoje v průběhu onemocnění. Je třeba vyzvednout prioritní nález současné přítomnosti klonů s delecí 13q14 v místě translokačního zlomu a klonů s intersticiální delecí 13q14. Prezentovaný případ multiklonální intersticiální delecce 13q14 je prvním publikovaným případem v literatuře. Lze jej interpretovat jako průkaz chromosomové nestability a může být prognostickým faktorem představujícím zvýšenou progresivitu onemocnění.

Autoreferát je napsán koncisně, představuje kvalitní shrnutí práce.

Závěr : Předložená práce svou kvalitou a kvantitou provedených vyšetření , metodickými inovacemi, dosaženými výsledky a jejich interpretací , spolu s publikační činností autorky nepochybně splňuje až překračuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci.

Naprosto bezvýhradně doporučuji přijmout práci pro udělení titulu PhD.

K práci nemám podstatných připomínek, rád bych se však zeptal :

Nepochybným přínosem je stimulace kultivace CLL buněk použitím DSP3 a interleukinu 2. Nabízí se otázka zda tento přístup selektivně nestimuluje zejména patologické klony. Existuje studie srovnávající výsledky za použití jiné stimulační ?

Dle výsledků jsou velmi časté intersticiální delecce 13q14 a translokace se zlomy v této oblasti. Jsou známy významné geny v této lokalizaci, tak jak je evidentní špatná prognóza při delecí oblasti 17p13 kde je umístěn gen TP 53 ?

V Praze 15.2. 2014



Prof MUDr Petr Goetz, CSc

Ústav biologie a lékařské genetiky UK LF 2 a FN Motol