

## Oponentský posudek Disertační práce

**Studentka:** Mgr. Ivana Heřmanová  
**Pracoviště:** 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
**Doktorský studijní program** Biomedicína  
**Školitel:** Prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.

**Název práce:** Mechanismus účinku L-asparaginázy u dětské akutní lymfoblastické leukémie

**Oponent:** Mgr. Martin Trbušek, Ph.D.

**Pracoviště:** Fakultní nemocnice Brno  
Interní hematologická a onkologická klinika  
Centrum molekulární biologie a genové terapie

### Posudek:

Disertační práce Mgr. Ivany Heřmanové se obsahově zabývá dvěma základními výzkumnými tématy: analýzou mechanismu účinku L-asparaginázy, která se používá pro léčbu akutní lymfoblastické leukémie u dětí a dále analýzou toho, zda exprese asparagin syntetázy, tedy enzymu zodpovědného za endogenní syntézu asparaginu může potenciálně predikovat léčebnou odpověď u stejného onemocnění. Je potěšitelné, že u obou těchto výzkumných témat dospěla doktorandka k jasným a přehledným výstupům resp. závěrům. Výsledky její práce tak mohou mj. přispět k potenciálnímu návrhu inovativní terapie založené na synergickém působení L-asparaginázy a inhibice oxidace mastných kyselin, což lze považovat za skutečně pozoruhodný úspěch.

Také po formální stránce se jedná o disertaci velmi kvalitní. Předložená práce má 120 stran a obsahuje 150 citací. To svědčí o velmi pečlivém zpracování a také o velmi dobrém vhledu autorky do studované problematiky. Tato dobrá orientace je patrná i v jednotlivých částech práce, které jsou nabitě fakty a souvislostmi. Celkově působí disertace velmi dobrým, konzistentním dojmem a to jak po stránce obsahové, tak i po stránce formální.

Součástí práce jsou i dvě stěžejní prvoautorské publikace doktorandky. Již přijatý manuskript pro prestižní a celosvětově uznávaný časopis *Leukemia* (IF 10,4) a kopie práce z rovněž solidního vědeckého časopisu *Experimental Hematology* (IF 2,5). Tímto je tedy splněn základní předpoklad pro úspěšné zakončení doktorského studia resp. obhajobu disertační práce. Navíc je ještě Mgr. Heřmanová spoluautorkou několika dalších publikací v zahraničních impaktovaných časopisech a svoje výsledky prezentovala na několika mezinárodních i domácích konferencích.

Celkově se dá říci, že:

- a) Téma disertační práce je významné z pohledu medicínského a je precizně a přesvědčivě zpracováno z pohledu molekulárně biologického, tedy co se týče použitých metodik a interpretace výsledků.
- b) Cíle práce - tak jak byly vytyčeny na str. 25 - byly splněny.
- c) Celkově práce přináší jasné výstupy ohledně obou hlavních studovaných problematik, tj. přispívá k lepšímu pochopení mechanismu účinku L-asparaginázy (což může skutečně přispět k návrhu lepšího terapeutického přístupu pro pacienty s ALL) a jednoznačně odpovídá na

otázku, zda monitorování exprese L-asparaginázy může či nemůže sloužit pro predikci léčebné odpovědi u dětských pacientů s ALL.

K práci nemám žádné závažné připomínky, co se týče jejího obsahu nebo formální úrovně.

K předložené dizertaci bych vznesl následující dotazy:

- 1) Jedním ze stěžejních výstupů práce je průkaz toho, že exprese asparagin-syntetázy, tedy enzymu zodpovědného za endogenní syntézu asparaginu, je mnohem vyšší v buněčných liniích (odvozených z ALL) než v primárních vzorcích pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií. Čím se dá toto pozorování vysvětlit? Dá se stručně shrnout jak se „buňky dostanou“ k hotovému asparaginu ve tkáňové kultuře a jak v těle pacientů?
- 2) V práci je zmíněn tzv. Warburgův efekt, tedy změna metabolismu nádorových buněk při tvorbě ATP z oxidativní fosforylace na glykolýzu využívající jako zdroj energie glukózu. Je známo, jaká je současná situace ohledně možného terapeutického využití tohoto jevu? Zkouší se v klinických testech např. aplikace deoxy-D-glukózy nebo nějaké podobné látky blokující tento metabolismus?
- 3) V posledních letech zaznamenala v onkologii bouřlivý rozvoj technologie tzv. sekvenování nové generace, a to od úrovně sekvenování celého genomu až po cílenou analýzu vybraných genů. Podařilo se i u dětské ALL – podobně jako u mnoha jiných malignit – objevit nějaké rekurentně mutované geny (a příp. tedy jaké?), o jejichž spojení s tímto onemocněním se ještě třeba před pár lety vůbec nic nevědělo?

**Celkově se dá shrnout, že doktorandka velmi přesvědčivě prokázala schopnost samostatné a tvůrčí vědecké práce. Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na disertace v daném oboru a doporučuji ji tedy k obhajobě s výborným hodnocením.**

V Brně dne 15. 9. 2015