

## **Oponentský posudek disertační práce Júlie Starkové "Nové přístupy léčby u pacientů s TEL/AML1 pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií"**

Předkládaná práce se zabývá analýzou mechanismu účinku cytostatika L-asparaginázy a možným využitím inhibitorů deacetyláz histonů (HDACi) u dětských leukémií s translokací TEL/AML1. Spis má 110 stran, z toho 48 stran tvoří vložené kopie autorčinných publikací a rukopisů. Přiloženy jsou celkem 4 práce, z toho 1 již vyšla a 1 je dle sdělení školitele po revizi těsně před definitivním přijetím do tisku v impaktovaném zahraničním časopisu. Zbývající 2 práce vyšly v domácích časopisech. Na obou impaktovaných publikacích je uchazečka první autorkou.

Není pochyb o tom, že odborné cíle práce byly splněny, a hlavní výstupy mají potenciální dopady přímo na terapii dětských pacientů s leukémií. Sám úspěch v publikaci výsledků v prestižních časopisech svědčí pro závažnost autorčinných nálezů při studiu dané problematiky. Za spisem je vidět velké množství pečlivě provedených laboratorních analýz, zvládnutí řady metodik a také schopnost získané výsledky dobře interpretovat. Jako oponentovi a tedy osobě povinné spis detailně prostudovat mi práci poněkud ztěžovalo to, že autorka příliš nevyužila větší prostor a volnější formát disertačního spisu k přehlednému osvětlení problematiky. Domnívám se, že v jejím případě by bylo mnohem vhodnější spis pojmut jako komentovaný soubor prací, než v textu znovu opakovat (včetně mnoha obrázků) tutéž látku, která je předmětem přiložených publikací (kde je navíc prezentována v nepřehlédnutelně mnohem promyšlenějším a propracovanějším podání). Text spisu je dle mého názoru zbytečně dlouhý a zeširoka pojatý, a jeho členění na prolínající se části I. a II. je nepřehledné. V důsledku tohoto pojetí se například popisy některých metod identicky dvakrát opakují v textu a pak znovu v publikacích. Spis obsahuje i několik formálních vad v názvech a legendách k obrázkům a v odkazech na ně (obr. 1, 2, 12). Existuje také jistě důvod, který by si ale možná zasloužil vysvětlení nezasvěceným, proč se celý spis včetně jeho názvu a 3 vložené publikace odvolávají ke studované translokaci jako k TEL/AML1, zatímco poslední rukopis jako k ETV6/RUNX1.

Pro oživení diskuse bych rád uchazečce položil obligátní otázku, na kterou jsem ale ještě nedostal plně uspokojující odpověď. Týká se terapeutické intervence do procesů, které kromě exprese cílového genu ovlivňují i mnoho genů dalších (příkladem může být ovlivnění metylace DNA, blokování NMD, užití HDACi). Na str. 23 je uvedeno, že podání HDACi může ovlivnit >5-20% genů (tj. určitě více než 1000). Expresní profilování navíc jistě nepostihne všechny alternativní transkripty, a na úrovni proteomu může být počet cílů ještě vyšší (pokud například jeden z ovlivněných genů řídí posttranslační modifikace mnoha proteinů). Jak tedy při podání valproátu organismus ví, zda léčíme leukémii, epilepsii nebo bipolární poruchu? Jak je to se spektry vedlejších účinků popsanych u jednotlivých skupin pacientů?

Vzhledem k rozsahu a kvalitě prezentovaných výsledků předložený spis docela jistě splňuje podmínky kladené na disertační práci, a uchazečka splnila i publikační požadavky komise. Proto jednoznačně doporučuji přijetí práce jako podkladu k udělení titulu PhD.

Prof. Ing. Zdeněk Sedláček, DrSc.

8. 12. 2006