



Oponentský posudek na magisterskou práci Jarmily Havelkové „The source of endogenous DNA damage in neurodegenerative disease“

Magisterská práce Jarmily Havelkové se zabývá problematikou poškození DNA a báze excizní opravy (zejména genu a proteinu XRCC1) v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními, zejména pak geneticky podmíněným onemocněním autozomálně recesivní spinocerebelární ataxií.

Hodnocení výsledků z hlediska tvůrčího přínosu

Jde o velmi originální, metodicky velmi bohatou práci, která mapuje význam opravné cesty báze excizní reparace a různých modelových poškození DNA v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními. Autorka si stanovila tři specifické cíle, na které hledala v experimentální a metodicky velice různorodé práci odpovědi. V průběhu řešení tohoto mimořádně kvalitního projektu vznikla řada velice zajímavých výsledků, které by měly být publikačně zhodnoceny. Tato magisterská práce je svou náplní nejlepší z prací, které jsem v poslední době četl. Minimálně bylo čtení pro mne velice inspirativní.

Formální kvalita předloženého spisu

Formálně je práce zdařilá svým členěním a bohatou obrazovou a tabelární vybaveností. Velmi dobrý dojem je pak devalvován řadou formálních pochybení, jako je například zmatek v číslování stránek. Nedomnívám se, že je nevhodnější psát práci v první osobě jednotného čísla. Já jsem udělal, já jsem vyřešil... Poněkud úsměvným bodem je pak ...in our Sussex group...

Některé obrázky postrádají původní zdroj, tudíž předpokládám, že jsou vytvořeny autorkou samou.

Jazyk

Práce je psána v anglickém jazyce. Nemohu se zbavit dojmu, že by práce zasloužila jedno kritické pročtení navíc. Některé formulace jsou psány poměrně komplikovanou, poněkud šroubovanou a sofistickou formou (až ztrácejí srozumitelnost), jiné věty jsou nekompletní a postrádají srozumitelnost rovněž. Sloveso ve třetí osobě jednotného čísla končí obvykle se „s“-například it supports.

Hodnocení částí předkládaného spisu

1 Literární přehled

Autorka pokrývá širokou oblast úlohy oprav DNA a DNA poškození v biologii buňky a organismu, a to jak v oblasti (neuro)degenerací, tak i v oblasti nekontrolované proliferace a maligní transformace. Je velice zajímavé sledovat tento zdánlivě paradoxní dualismus. Autorka dokumentuje široký rozhled, podložený citací mnoha



relevantních citací (i když by tyto mohly být jednotně citovány). Autorka nepochybně zvládla s elegancí práci s informacemi a literaturou. Možná bych doporučil seznámit se s naší prastarou prací (Vodicka et al. Carcinogenesis 2007), kde jsme mapovali vztah mezi polymorfismy v XRCC1 a kapacitou bázové excizní opravy. Rovněž náš souborný článek o glykosylázách v BER a oxidativním poškození u kolorektálních karcinomů (Vodicka et al. Int J Molec Sci 2020) by nemusel postrádat zajímavost. Poněkud mi v přehledu chyběl vztah k opravě chybného párování (mismatch repair). Magisterská práce je pak dokumentována 34 obrázky a řadou tabulek, legendy jsou věcné a velmi dobře čtenáře vedou k pochopení schémat.

2 Materiál a metody

Práce je metodicky velmi bohatá, metody jsou podrobně a věcně dokumentovány a prezentovány vesměs srozumitelnou formou.

3 Výsledky

Výsledky jsou velmi pěkně zpracovány a objem dat je úctyhodný. Autorka aplikovala celou řadu metod a velice názorně předvedla komplexitu bázové excizní dráhy opravy a její důležitost v biologických procesech. Výsledky jsou prezentovány velmi srozumitelně a dokumentovány řadou obrázků. Výsledkově jde o mimořádně kvalitní magisterskou práci a velice bych se přimlouval za publikování obdržených dat v kvalitním odborném časopise.

4 Diskuse

Diskuse je po věcné stránce velmi zdařile prezentována a systematicky pojednává krok za krokem v rozboru obdržených výsledků. Autorka rovněž diskutuje alternativní možnosti reakcí na různá poškození DNA. Diskuse svědčí o tom, že autorka má přehled o dalším směřování své práce a že umí na základě získaných nálezů formulovat hypotézu(y) k dalšímu testování. Práce vyniká logickou strukturou a posloupností.

Dle mého názoru je práce po věcné stránce vynikající vizitkou pro další působení autorky. Jarmila Havelková prokázala, že je schopna vynikající experimentální práce a kritického hodnocení získaných výsledků. Žel, vyskytující se formální záležitosti jsou drobnou vadou na kráse, ač nikterak nesnižují výbornou úroveň práce jako celku.

Díličí připomínky k práci a otázky do diskuse

Připomínky formulační – je asi vhodnější užít termínu „repair“ než „repairment“. Autorka na řadě míst užívá přívlastek „normal“. Vzhledem k šíři normality a absenci



Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.

EU Centre of Excellence

jeho definice bych se tomuto slovu raději vyhýbal (kdy je cosi normální a od kdy se již od normy odchyluje). Možná je vhodnější „arisen“ než „arised“. Občas není zřejmé, odkud a kam jsou závorky. Termín „circumvent“ bych nahradil „bypassed“.

Otázky do diskuse: 1. Prosím o vysvětlení, proč XRCC1 exprese byla vyšší u nositele homozygotní XRCC1 mutace než u jedince s mutací v jedné alele. Opak by se dal očekávat. 2. Posledních 5 let se objevují práce, popisující roli XPC (jinak zásadní protein v NER) v bázové excizní opravě. Jaký je Váš názor? 3. Ve fibroblastech pacienta s XRCC1 mutací narůstají SSBs v S-fázi. Nemělo by smyslu stanovovat rovněž DSB, které se mohou vytvářet? 4. Karalkylačním a jiným xenobiotikům: řada z nich vyžaduje metabolickou aktivaci ke kovalentním vazbám na nukleofilních centrech bází DNA. Jak je tomu s metabolickou aktivací v nervové tkáni či s transportem přes hemato-encefalickou bariéru?

V Praze 10.09. 2020

MUDr. Pavel Vodička, CSc
Odd. Molekulární biologie nádorů
ÚEM AVČR, v.v.i, Praha