



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>  
tel. +420495067111, fax +420495518002

---

V Hradci Králové, 2. 12. 2013

ŠKOLITELSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

**“Hodnocení poškození a reparace DNA u pacientů s nemalobuněčným  
plicním karcinomem vzhledem k farmakoterapii deriváty platiny”**

**Doktorandka: Mgr. Petra Fikrová**

Mgr. Petra Fikrová je absolventkou magisterského studijního programu Farmacie, studijního oboru Farmacie na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové v letech 2004-2009. Od 1. 10. 2009 zahájila prezenční doktorské studium ve studijním programu Farmacie, studijním oboru Farmakologie a toxikologie. V listopadu téhož roku, po získání příslušné akreditace studovaného oboru od MŠMT s účinností od 16. 10. 2009, požádala Mgr. Fikrová o převedení ze tříletého studia na studium čtyřleté. Svoji experimentální práci prováděla ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové na pracovišti prof. MUDr. Zdeňka Zadáka, CSc. v Centru pro výzkum a vývoj, v laboratoři, která je specializovaná na metodiku Comet Assay. Od začátku postgraduálního studia byl oficiálním školitelem prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc. a moje vedení doktorandky bylo z pozice konzultanta. Od 5. 6. 2012 jsem byl jmenován školitelem.

V *prvním ročníku* studia (2009-2010) doktorandka vedle rešeršní práce, kde zvládla práci s databázovými systémy a cíleným vyhledáváním zdrojů, si osvojila laboratorní techniku kometového testu společně s elektroforézou pod odborným vedením dlouholetého a erudovaného specialisty prof. RNDr. Rudolfa Štětiny, CSc., který byl po celé studium i jejím konzultantem. Kometový test pak dokázala zavést a validovat právě v laboratoři ve FN.

Doktorandka zvládla základy elektroforézy a vedle metodiky Comet Assay i fluorescenční mikroskopii, kterou následně využívala ke kvantitativnímu hodnocení poškození DNA u vybraných patologických stavů.

V tomto roce 14. 6. 2010 úspěšně vykonala dílčí zkoušku z předmětu Vybrané kapitoly z patofyziologie.

Doktorandka se podílela jako spoluautorka na vypracování přehledového článku přijatého do časopisu *Physiological research* s názvem “Antioxidants and vitamins in clinical conditions.” s IF 1,43.

V čase od 23.5. - 27. 5. 2010 se zúčastnila workshopu ve Smolenicích na Slovensku s názvem „Dynamics of DNA repair enzymes involved in nucleotide excision repair and inter-strand crosslinks repair:from molecules to man“.

Nad rámec doktorského studia se Mgr. Fikrová začala podílet na výuce v praktických cvičeních z Morfologie a fyziologie v zimním semestru, na seminářích z Patofyziologie pro farmaceuty v semestru letním, kde se výuky účastnila až do závěru svého studia.

Ve **druhém ročníku** studia (2010-2011) Mgr. Fikrová 15. 12. 2010 úspěšně vykonala dílčí zkoušky, a to z předmětu Anglický jazyk (14. 04. 2011) a 26. 9. 2011 z Molekulární biologie, Molekulárních základů farmakologie a toxikologie.

V druhém roce studia pokračovala v metodě hodnocení poškození a reparace DNA - Comet assay. Základní testy byly rozšířeny o zavedení hodnocení oxidačního stresu pomocí testů s enzymy - endonukleázou III a FPG. Byly hodnoceny klinické vzorky pacientů s infarktem myokardu (oxidační stres), pacientů s CHOPN (oxidační stres) a pacientů s bronchogéním karcinomem (měření poškození DNA a křížových vazeb).

4.8.2011 byl přijat její článek s názvem „Application of the Comet Assay Method in Clinical Studies“ do časopisu *Wiener Klinische Wochenschrift* s IF 0,809, kde Mgr. Fikrová je prvním a korespondujícím autorem.

V tomto roce prezentovala svoje výsledky formou přednášky s názvem “The monitoring of individual response to standard palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer: the induction and repair of DNA cross-links, DNA breaks and oxidized bases - a pilot study” na Postgraduální konferenci Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, a to ve dnech 1. - 2. 2. 2011. Zároveň se spolupodílela v Praze na příspěvku na Mezioborové česko-slovenské toxikologické konferenci TOXCON 2011 ve dnech 17. - 20.5 2011.

Dále se formou posteru zúčastnila 28.3. - 29. 3. 2011 workshopu v německém Muensteru s názvem “The monitoring of individual response to standard palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer : the induction and repair of DNA cross-links, DNA breaks and oxidized bases - a pilot study“. V Brně 14.9 - 16. 9. 2011 na 61.

Česko- Slovenských Farmakologických dnech vystoupila s příspěvkem “The induction and repair of DNA cross-links in patients with lung cancer treated with platinum derivatives”.

Ve **třetím ročníku** studia (2011-2012) Mgr. Fikrová úspěšně vykonala státní doktorskou zkoušku z Farmakologie, a to 27.4.2012.

V tomto roce studia pokračovala v metodě hodnocení poškození a reparace DNA - Comet assay. Konkrétně v hodnocení klinických vzorků pacientů s infarktem myokardu (oxidační stres), pacientů s CHOPN (oxidační stres) a bylo dokončeno měření pacientů s bronchogením karcinomem (měření poškození DNA a křížových vazeb). U pacientů s bronchogením karcinomem bylo dále stanoveno množství 8-oxoguaninu v moči jako marker oxidačního stresu způsobený mimo jiné deriváty platiny pomocí ELISA testu. Dále byly u pacientů s bronchogením karcinomem hodnoceny vzorky na reparační aktivitu DNA.

Aktivně se podílela svými příspěvky formou přednášky na dvou konferencích, a to 3. - 7. 6. 2012 ve Smolenicích na Slovensku na DNA Repair Workshopu s příspěvkem “Clinical applications of the comet assay”, dále na Postgraduální konferenci Farmaceutické fakulty v Hradci Králové 31. 1. - 1. 2. 2012 “Detection of DNA crosslinks caused by cisplatin in vitro and in vivo using modified comet assay.”

Formou posterů se 8. - 11. 9. 2012 zúčastnila 34<sup>th</sup> Congress of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism s příspěvkem „Oxidative DNA damage in patients with sepsis“ v španělské Barceloně, ve Varšavě 42<sup>nd</sup> EEMS annual conference s příspěvkem “Detection of DNA crosslinks in lung cancer patients treated with platinum derivatives using modified comet assay” a 88. Fyziologických dnů v Hradci Králové „Oxidativní poškození DNA u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí – pilotní studie”.

Ve **čtvrtém roce** (2012-2013) Mgr. Fikrová dokončila hodnocení poškození a reparace DNA u pacientů s bronchogením karcinomem léčených deriváty platiny a pokračovala v hodnocení oxidačního poškození dalších patologických stavů, které jsou zatíženy oxidačním stresem (sepsa, infarkt myokardu, CHOPN). Zároveň statisticky zpracovala výsledky a prezentovala je formou publikací, a to v časopise Neoplasma s IF 1,574 s názvem článku “Detection of DNA crosslinks in peripheral lymphocytes isolated from patients treated with platinum derivatives using modified comet assay.” a v Oncology reports s IF 2,297 s názvem “DNA crosslinks, DNA damage and repair in peripheral blood lymphocytes of non-small cell lung cancer patients treated with platinum derivatives”.

I v tomto roce prezentovala svoje výsledky na konferencích, na 3. Postgraduální a 1. postdoktorandské vědecké konferenci FaF UK v Hradci Králové „Oxidative damage in

patients with Non-small cell lung cancer treated with platinum derivatives” ve dnech 29. 1. -30. 1. 2013,

Dále na Mezinárodním kongresu SKVIMP 7. - 9. 3. 2013 v Hradci Králové “Metody diagnostiky poškození a reparace DNA”, “Poškození a reparace DNA v onkologii - metabolické a farmakologické důsledky”. Formou posterů v portugalském Portu s příspěvky “DNA repair in peripheral blood lymphocytes of patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based derivatives” a “Detection of alkylation DNA damage induced sulphur mustard and 2- chlorethyl ethyl sulphide using comet assay”.

V září 2013 požádala doktorandka o přestup z prezenční formy studia do kombinované formy. V tomto období studia Mgr. Petra Fikrová pokračuje ve spolupráci s Chirurgickou klinikou FN v HK v hodnocení oxidativního poškození a reparace DNA u pacientů s ischemickou chorobou srdeční v rámci grantu IGA. Zároveň vypracovala disertační práci s názvem “Hodnocení poškození a reparace DNA u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem vzhledem k farmakoterapii deriváty platiny”, která je komentovaným souborem čtyř odborných publikací v časopisech s impakt faktorem, které jsem uvedl v předchozí části posudku, kde u tří je prvním autorem.

Výsledky předložené v disertační práci Mgr. Petry Fikrové svědčí o schopnosti samostatného vědeckého bádání, což jednoznačně dokumentuje její publikační aktivita a relativně velké množství prezentací na konferencích a kongresech. Dosažené výsledky byly, jak je uvedeno výše, zveřejněny v renomovaných časopisech s impakt faktorem. Ke dni 2. 12. 2013 dosáhl počet citací (bez autocitací) hodnotu 16 (WoS).

Z výše uvedeného proto doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě jako podklad pro udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47, odst. 5 zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb) po úspěšně vykonané obhajobě.

.....  
Doc. PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.  
školitel