



Oponentský posudek dizertační práce

**Modulace rizika sporadického kolorektálního karcinomu polymorfismy a haplotypy genů DNA mismatch repair reparace**

Autor: **Mgr. Elena Tulupova**, Ústav experimentální medicíny, AV ČR

Studium: Karlova univerzita, Přírodovědecká fakulta, obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Oponent: doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

V rámci svojí dizertační práce se autorka zabývala studiem polymorfizmů a haplotypů genů zapojených do DNA reparací špatného párování bází, jak napovídá název dizertace, ale také vědeckými otázkami více či méně od tématu odlehlými. Pochybnost vzbuzuje samotná délka studia, 2007-2016, což je doba, která pokud studium nebylo přerušeno, což životopise není uvedeno, přesahuje rámec povolené délky postgraduálního studia, ale toto již bezpochyby bylo posuzováno studijním oddělením příslušné fakulty. Skutečnost, že studium bylo zahájeno již v roce 2006 a naprostá většina odborných prací, včetně té kde je studentka první autorkou, byla vyhotovena na jiném než školícím pracovišti, v laboratoři Dr. Pavla Vodičky, vyvolává při nejmenším pochybnosti nad skutečným vedením studentky, nad původně plánovanými cíli a jejich naplněním. Cíle 1 („Prozkoumat možnou asociaci polymorfismů v DNA MMR genech s rizikem sporadického CRC pomocí case-control studie na etnicky homogenní populaci z ČR“) a 2 („Vyhodnotit potenciální vliv haplotypů MMR genů na riziko sporadického CRC“) odpovídají názvu práce, cíle 3 („Vyhodnotit asociaci SNP a jejich binárních kombinací v genech DNA bázové excisní reparace (base-excision repair, BER), nukleotidové excisní reparace (NER) a rekombinační reparace a rizikem sporadického CRC“) a 4 („Stanovit diferenciální distribuce kolorektálních adenokarcinomů na

**Masarykova univerzita, CEITEC - Středoevropský technologický institut**

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 492 911, E: [info@ceitec.muni.cz](mailto:info@ceitec.muni.cz), [www.ceitec.muni.cz](http://www.ceitec.muni.cz)  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

základě lokalizace nádoru ve spojení s genotypem jedince“) lze považovat za příbuzné, cíl 5 („Zhodnotit vztah mezi vybranými SNP v DNA BER genech a v genech rekombinantní reparace a účinností opravy poškození DNA indukované gama-ozářováním nebo oxidačního poškození DNA u zdravé populace“) částečně související a cíl 6 („Zhodnotit asociaci mezi diplotypem genu mikrosomální epoxidhydrolasy (EPHX1) a úrovni CA a PAU-DNA aduktů u pracovníě exponovaných policistů v Praze“) potom za zcela nesouvisející s tématem práce, jakoby uměle k práci připojený. Práce proto nepůsobí uceleným dojmem a značně tím trpí rovněž její formální úroveň viz níže.

Publikační aktivita související s tématem dizertace je tvořena původní prací in extenso v časopise Mutation Research (IF=3,2; studentka je první autorkou), dalšími třemi pracemi v Mutation Research a jednou prací v Carcinogenesis (IF=5,4), kde je studentka spoluautorkou. Zajímavé je, že tři z pěti prací nebyly realizovány na pracovišti školitele. Kvalitu publikačních výstupů souvisejících s tématem práce hodnotím jako velice dobrou. Postrádám potvrzení školitele (nebo korespondenčního autora, u prací kde školitel není spoluautorem) o procentuálním podílu práce studentky na publikacích, kde je spoluautorkou. Publikačními výstupy studentka splňuje podmínky vyžadované pro udělení titulu PhD.

Práce o rozsahu 95 stran je psána s minimem překlepů (např. CONSLUSIONS, str. 73), a je doplněna rozsáhlým citačním aparátem. Po formální stránce má však řadu nedostatků, částečně vyplívajících z tematické inkonzistence jejich cílů. Z hlediska strukturování má práce standardní členění dizertační práce, při detailnějším čtení je ovšem zřejmé, že se v podstatě jedná o komentovaný soubor prací, což je přijatelná forma dizertační práce, pokud je ovšem takto prezentována. Teoretická část se na rozsahu 23 stran zabývá tematikou odpovídající především cílům 1 až 4 nikoliv pak cílům 5 a 6. Nedostatečná metodika o rozsahu 4 stran je pouze výčtem metod a odkazů na příslušnou primární literaturu. Výsledková část potom členěná na velice krátké souhrny výsledků jednotlivých publikací tvořících přílohy dizertační práce. Diskuze je potom členěná více méně v souladu s cíli práce s výjimkou kapitoly „SNPs as potential

**Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut**

Kamenice 735/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2911, 6639, E: [info@ceitec.muni.cz](mailto:info@ceitec.muni.cz), [www.ceitec.muni.cz](http://www.ceitec.muni.cz)  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.



biomarkers for clinical practice: perspectives“, jejíž zařazení před poslední kapitolu diskuze zaměřenou gen EPHX1 není zcela logické. Věřím, že první čtyři cíle mohly být diskutovány v rámci společné diskuze, což by umožnilo propojení poznatků nalezených v rámci jednotlivých cílů a případně i obecnější závěry. V práci se vyskytují rovněž drobné formální nedostatky: kvalita obrázku 6 není dostatečná, tabulka 1 měla být v textu jako tabulka nikoliv jako nekvalitní obrázek, rovněž kvalita formátování textu není místy dostatečné (např. str. 37). Hlavním formálním nedostatkem je ovšem již zmíněná kombinace standardně strukturované dizertační práce a komentovaného souboru prací.

### **Nové poznatky**

Autorka dospěla k novým poznatkům rozšiřujícím poznání v dané oblasti, ze kterých následující považují za nejvýznamnější a především nejvíce se vztahující k tématu dizertační práce:

- 1) Haplotypy a jednonukleotidové polymorfizmy (SNP) v regulačních oblastech genů zapojených do oprav chybného párování bází ovlivňují riziko kolorektálního karcinomu v České populaci.
- 2) Interakce genů s faktory životního prostředí a s věkem patří mezi důležité aspekty ovlivňující riziko kolorektálního karcinomu spojené s polymorfizmy v genech zapojených do DNA reparačních drah.
- 3) Některé polymorfizmy ovlivňují nezávisle riziko vzniku nádorů tlustého střeva a nádorů konečníku.
- 4) Individuální DNA reparační kapacita je ovlivněna polymorfizmy a jejich kombinacemi v rámci příslušných DNA reparačních drah, což v důsledku ovlivňuje také individuální riziko sporadického kolorektálního karcinomu, kde polymorfizmy v rámci jedné dráhy mohou působit synergicky.

### **Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy**

Originální práce, které tvoří přílohy dizertační práce, byly publikovány v časopisech s IF – a k dnešnímu dni mají na IS Web of Science téměř 300 citací. Práce přispívá

**Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut**

Kamenice 735/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2911, 6639, E: [info@ceitec.muni.cz](mailto:info@ceitec.muni.cz), [www.ceitec.muni.cz](http://www.ceitec.muni.cz)  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.



k poznání v oblasti a stane se jistě cenným zdrojem informací pro výzkumníky v daném oboru.

### **Otázky do diskuze**

- 1) Jaký význam mají polymorfizmy v genech zapojených do DNA reparací v rezistenci či citlivosti k cytostatické léčbě kolorektálního karcinomu?
- 2) Jaké jsou nejnovější poznatky v oblasti vlivu polymorfizmů ve vazebných oblastech pro mikroRNA na riziko kolorektálního karcinomu? Uveďte příklad takového polymorfizmu, v jakém se nachází genu, vazbu jaké mikroRNA ovlivňuje, a jakým způsobem může biologicky přispívat k riziku vzniku kolorektálního karcinomu?
- 3) Jak byste experimentálně ověřovala vliv polymorfizmu na interakci mRNA:mikroRNA?

### **Závěr**

Publikační výstupy autorky zaměřené na problematiku DNA reparací u kolorektálního karcinomu jsou kvalitní a jsou vysoce citovány. Proto i přes výše uvedené připomínky a řadu formálních nedostatků, dizertační práce Mgr. Eleny Tulupové splňuje požadavky na ni kladené v daném oboru a doporučuji ji k obhajobě a udělení akademického titulu Ph. D. (philosophiae doctor).

V Brně 15/09/2016



doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

**Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut**

Kamenice 735/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2911, 6639, E: [info@ceitec.muni.cz](mailto:info@ceitec.muni.cz), [www.ceitec.muni.cz](http://www.ceitec.muni.cz)  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.

