

Posudek na disertační práci Mgr. Veroniky Brynychové v rámci doktorského studijního programu Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Cílem předkládané disertační práce bylo vyhodnocení významu úrovně exprese vybraných genů hrajících úlohu v apoptoze a cytokinezi pro stanovení prognózy a účinku chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu a v menší míře i u pacientek s karcinomem ovarií. Kromě expresních profilů byly sledovány i vybrané genetické a sestřihové varianty kaspáz. V nádorech prsu byla zjištěna mírně zvýšená hladina exprese *CASP2*, ovšem poměr exprese jejích isoform se významně nelišil mezi nádorovou a zdravou tkání. Naopak v případě *CASP9* byla pozorována změna poměru exprese dvou isoform v závislosti na adjuvantní chemoterapii. Pacientky s nízkým poměrem *CASP9A/B* pak vykazovaly významně kratší přežití, což naznačuje, že sledování poměru isoform *CASP9* může mít prognostický význam u pacientek léčených adjuvantní chemoterapií. Získané výsledky byly publikovány ve čtyřech článcích v impaktovaných časopisech a Mgr. Brynychová je první autorkou na třech z nich. Kromě toho je spoluautorkou na dvou dalších článcích úzce souvisejících s touto problematikou. Domnívám se, že tento publikační výkon dostatečně prokazuje schopnost Mgr. Brynychové tvůrčí vědecké práce.

Práce je souborem čtyř publikovaných článků doplněných průvodním komentářem a rozsáhlým úvodem. Literární úvod v rozsahu 30 stran zahrnuje problematiku klasifikace karcinomu prsu, krátké shrnutí terapeutických postupů a dostupných prognostických a prediktivních testů a shrnutí signálních drah programované buněčné smrti. Kapitoly jsou řazeny v logických návaznostech a text je čtivý a dobře srozumitelný a obsahuje jen minimální množství překlepů. V popisu signálních drah apoptozy bych uvítal širší obrazovou dokumentaci, která by přispěla k lepší přehlednosti. Sekce o léčbě karcinomu prsu je spíše obecná a chybí provázání s klinickou klasifikací, takže není zřejmé, podle čeho se odvíjí terapeutická rozvaha a výběr vhodného typu chemoterapie při stanovení diagnózy.

Doplňující dotazy na autorku:

1. Funkce *CASP2* je úzce spjata s proteinem *PIDD*, jenž je exprimován v závislosti na aktivitě *p53*. Jaký je prognostický význam mutací *TP53* u karcinomu prsu a hraje tento údaj nějaký význam při výběru chemoterapie?
2. Sledování exprese neaktivních forem kaspáz nemusí zcela odpovídat jejich aktivitě. Lze úroveň apoptozy vyhodnotit přímo v histologickém materiálu?
3. Na seznamu zkratk je uveden protein s názvem harakiri. Jak je zapojen do apoptozy?

Závěr:

Disertační práce Mgr. Veroniky Brynychové splňuje formální náležitosti a přispívá k lepšímu vyhodnocení prognostických dat u pacientek s karcinomem prsu. Práci doporučuji k obhajobě s následným udělením titulu Ph.D. za jménem.

V Praze 3.9.2017

MUDr. Libor Macůrek, PhD

