



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Vážená paní
Ing. Daniela Vyzrálová
Oddělení vědy a výzkumu,
Lékařská fakulta v Plzni,
Univerzita Karlova

VÁŠ DOPIS ZNAČKY/ZE DNE

NAŠE ZNAČKA

VYŘIZUJE/LINKA

DATUM

31. srpna 2018

VĚC: Posudek dizertační práce MUDr. Vlastimila Kuldy

Dizertační spis MUDr. Vlastimila Kuldy „*Regulace genové exprese v nádorové tkáni*“ zahrnuje komentovaný soubor 10 prací z let 2010 - 2018, na kterých se MUDr. Kulda autorsky nebo spoluautorsky podílí. Jednotlivým prvkem uvedených děl jsou analýzy genové exprese transkriptů různých forem RNA u sporadických solidních nádorových onemocnění dospělého věku, což determinuje spektrum použitých metodických přístupů, opírajících se dominantně o různé varianty RT-qPCR. Stěžejní zaměření autora spočívá ve studiu exprese nekódujících miRNA jako prognostických či prediktivních ukazatelů nádorových onemocnění.

Dizertační spis uvádí stručné a čtivé představení problematiky vzniku nádorových onemocnění s akcentací podílu poruch regulace genové exprese na jejich vzniku, s prvotním zaměřením na epigenetickou regulaci genové exprese pomocí molekul nekódujících RNA. V další části autor nejprve shrnuje vývoj studia exprese miRNA na mateřském pracovišti a popisuje koncepční, metodické a technologické proměny analytických přístupů, které byly použity v komentovaných pracích. Tyto zahrnují osm impaktovaných publikací, ve kterých je MUDr. Kulda hlavním autorem (3) nebo spoluautorem (5), kapitolu v tuzemské monografii a recenzovaný článek v českém jazyce. Reputaci impaktovaných prací dokumentuje především jejich citační ohlas dosahující 187 citací (WoS; 31.8.2018), Vynikajících je 108 citací prvoautorské publikace MUDr. Kuldy z roku 2010. Jednotlivé publikace jsou svižně komentovány na 23 stranách textu s výstižným popisem cíle práce, prezentací hlavních výsledků, jejich interpretací a s logickou souvislostí s dalšími články předkládaného souboru a s vhodně vybranou rozsáhlou kolekcí recentní literatury. Detailní informace je přiložena v podobě Příloh komentovaných prací v plnotextové podobě. Stručný Závěr (a bonusová příloha 11) naznačují, že téma nekódujících RNA MUDr. Kulda neopustí ani ve své další profesní dráze. Přehled literatury zahrnuje 179 článků převážně zahraniční provenience, včetně recentních publikací a dokumentuje autorovu zběhlost v diskutované problematice.

Práce má logickou strukturu s jasně formulovanými hypotézami, na které se MUDr. Kulda se svými spolupracovníky pokusil odpovědět pomocí racionálních přístupů. Samotný text je velmi dobře formulován,

Ústav biochemie a experimentální onkologie

1. lékařská fakulta Univerzity

U Nemocnice 5, 128 53, Praha 2

dokumentuje autorovu schopnost kritického uvažování a ukazuje pečlivou editaci a jazykovou korekturu (které se poněkud vyhnula pouze část s chaoticky formátovanými literárními odkazy).

Soubor předkládaných prací jasně ukazuje, že tématu alterací genů ve vztahu k e klinickým a histopatologickým charakteristikám nádorových onemocnění se MUDr. Kulda věnuje systematicky a dlouhodobě, a jeho podíl na posunu v poznání této oblasti je nezpochybnitelný. **K předkládané dizertační práci nemám žádných negativních připomínek a plně ji doporučuji k obhajobě doktorské práce a udělení titulu PhD za jménem.**

Přesto bych si dovolil autorovi položit tři otázky:

1. Podíl nekódujících RNA v regulaci genové exprese byl jasně prokázán, avšak „míra“ tohoto podílu je poměrně nejasná. V obecné rovině lze souhlasit s názorem, že nádorová transformace je důsledkem „deregulace genové exprese“ (str. 11). Přes soustavný a intenzivní výzkum (pokud je mi známo) se však nepodařilo zatím prokázat, že primární příčinou nádorové transformace by byla mutace či jiná alterace v některém z genů kódujících miRNA, nebo se mýlím?
2. Od objevu RNAi uplyne 20 let. „Nejstudovanější“ miRNA (str. 28) hsa-miR-21 byla identifikována před 15 lety. Přes 10 let čekáme na slibované „klinické“ využití prediktivního a prognostického (či terapeutického) potenciálu miRNA u onkologicky nemocných. Kdy se dočkáme rutinní klinické aplikace?
3. V příloze 7 je uvedena práce studující expresi BRCA1, ERCC1, membránových transportérů a 17 miRNA v FFPE vzorcích pacientů s adenokarcinomem plic. V práci autoři konstatují, že zaznamenali signifikantní vztah mezi expresí BRCA1 mRNA u kuřáků a nekuřáků. Je tento nález skutečně průkazný (s ohledem na detekční limit metody) vzhledem ke skutečnosti, že BRCA1 je extrémně málo exprimovaný gen (exprese BRCA1 mRNA v plicní tkáni je kolem 1 RPKM v GTEx databázi)?

Prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.