

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce Mgr. Michala Kroupy „Chromosomal damage and shortening of telomeres in cancer patients and healthy subjects („ Studium chromozomálního poškození a zkracování délky telomer u pacientů s nádorovým onemocněním a u zdravých osob“).

Předkládaná dizertační práce „Studium chromozomálního poškození a zkracování délky telomer u pacientů s nádorovým onemocněním a u zdravých osob“ Mgr. Michala Kroupy je výsledkem jeho postgraduálního studia ve studijním programu Anatomie, histologie a embryologie. Školitelem byl MUDr. Pavel Vodička, CSc. Dizertační práce byla vypracována na pracovišti ÚEM AVČR, v.v.i.

Dizertace má 45 stran, následuje seznam literatury (13 stran) a dále jsou přiloženy přílohy, resp. publikace 1-7. Práce je psaná v angličtině. Vlastní dizertace má standardní členění: úvod (29 stran), cíle práce (1 strana), metodika (4 strany), Výsledky a Diskuse jsou v jedné kapitole (9 stran), Závěr (2 strany). Těmto kapitolám předchází ještě Obsah práce, dlouhý Seznam zkratek, Abstrakt psaný v anglickém jazyce a českém jazyce a Seznam sedmi autorských publikací, které jsou předmětem dizertační práce. V těchto publikacích je Mgr. M. Kroupa je dvakrát prvním autorem výsledkových prací a 5x spoluautorem.

Úvodní část přináší přehledné a hlavně aktuální a detailní poznatky o formách genomové nestability a možnostech DNA reparací, úloze telomer v chromozomálních aberacích a délce telomer v nádorových buňkách. Subkapitoly jsou psány cíleně s ohledem k předkládaným publikacím. Z detailního přehledu je vidět, že doktorand má velmi dobré teoretické znalosti o různých typech chromozomálního poškození, molekulární signalizaci a vztahu k nádorovým a genetickým onemocněním.

Cílem práce bylo zjistit informace o genech podílejících se na regulaci mitózy ve vztahu k chromozomálním aberacím u zdravých jedinců a dále u pacientů s nádorem prsu nebo kolorektálním karcinomem. Rovněž bylo cílem zjistit, je-li korelace mezi délkou telomer a vznikem či rozvojem nádorových onemocnění. Konkrétní cíle práce jsou rozděleny do 7 otázek.

Pro dosažení cílů byla použita řada adekvátních a molekulárních metod, tj. výběr osob, odběr krve, kultivace buněk, a následné analýzy: cytogenetická, genotypová, měření mutagenní senzitivity, mikrosatelitní nestability a délky telomer. Výsledky vznikly na základě rozsáhlých studií zdravých osob nebo pacientů s nádorovým onemocněním. Práce byla nesmírně náročná svou logistikou, neboť se jedná o výzkum na desítkách a stovkách osob.

Výsledky práce jsou prezentovány podle dílčích cílů (a manuskriptů) a současně adekvátně komentovány. Je zřejmé, že bylo vyprodukováno veliké množství dat a po jejich zpracování

bylo dosaženo velké řady pozoruhodných výsledků. Doktorand ukázal řadu zajímavých a nových výsledků, např. že kratší délka telomer u zdravých osob zvyšuje výskyt chromozomálních strukturních aberací, nebo zkracování délky telomer v lymfocytech periferní krve u pacientů s karcinomem prsu a kolorektálním karcinomem je spojeno se sníženou kapacitou opravy dvouvláknových zlomů DNA (všechny podstatné výsledky jsou uvedeny v Abstraktu a v Závěru).

Je možno jasně konstatovat, že cíle práce byly splněny. Mé poznámky a otázky nijak nesnižují originalitu a význam dosažených výsledků. Následné dotazy či připomínky jsou zaměřeny na upřesnění údajů týkajících se teoretického úvodu, experimentální metod a interpretace výsledků.

K práci mám tyto připomínky a dotazy:

A) Formální:

- V obrázcích Fig - str. 12, Fig. 2 - str. 15 nejsou uvedeny zdroje. Skutečně jsou dílem pouze doktoranda?
- Až zbytečné a příliš časté používání zkratk, např. OS, ROD aj. Na druhou stranu v Seznamu zkratk (List of Abbreviations) chybí často používaná zkratka DDR, která je použita již v Obsahu práce (Content) a zkratka GWAS, která je mimo jiné použita v Cíli. Je pravda, že obě zkratky jsou vysvětleny v textu na str. 17 a 15.

B) Dotazy:

- Množství výsledků, metodik i spoluautorů je vzhledem k velkým studiím na pacientech značný. Prosím doktoranda, aby upřesnil, jak nebo čím konkrétně se podílel na práci u jednotlivých manuskriptů.
- V kapitole Methods není zmínka o statistickém hodnocení výsledků, které je s ohledem na charakter studií velmi významné. Charakterizujte prosím stručně hlavní použité statistické metody.
- Dotaz: Je něco známo o orgánové specificitě délky telomer? Mohou kmenové buňky pomoci při léčbě některých onemocnění z hlediska ovlivnění délky telomer? Je známa biologie telomer v kmenových buňkách?
- Existují / užívají se u pacientů pro studium telomer jiné modely než lymfocyty ?

Závěr: na základě výše uvedených skutečností konstatuji, že předložená práce Mgr. Michala Kroupy Chromosomal damage and shortening of telomeres in cancer patients and healthy subjects“ („Studium chromozomálního poškození a zkracování délky telomer u pacientů s nádorovým onemocněním a u zdravých osob“) splňuje požadavky kladené na doktorskou dizertační práci v daném oboru a dokumentuje schopnost autora samostatně vědecky pracovat na odpovídající úrovni. Doporučuji proto uvedenou dizertační práci k obhajobě, na jejímž základě může být udělen akademický titul doktor (Ph.D.) podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Plzni, 26 dubna 2019

Doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.

Ústav farmakologie a toxikologie
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova