

Mgr. Jana Slyšková : The application of functional tests to measure DNA repair capacity in molecular epidemiological studies.

Disertační práce Mgr. Jany Slyškové obsahuje 50 stran s přílohou 5 publikací v renomovaných časopisech s vysokým IF, z nichž ve čtyřech je první autorkou, poslední práce je přijata k publikaci. Angličtina je na velmi dobré úrovni, bez překlepů, stylisticky bezvadná. Autoreferát je publikován bilingválně. Publikované erratum k jedné práci má pouze formální charakter a nemění nic na výsledcích práce.

Téma autorky je velmi aktuální, neboť se zabývá studiem směřujícím k nalezení potenciálních faktorů ovlivňujících náchylnost k nemocem, především nádorovým. V tomto případě se zabývá možností diagnostiky oprav DNA pomocí DNA reparační kapacity (DRC) se zaměřením na báзовou (BER) a nukleotidovou excizní opravu (NER) moderní metodou - Comet testem. Studium oprav DNA je mimořádně klinicky významnou cestou. Oprava BER již má i svou klinickou jednotku jako MUTYH associated polyposis syndrom, který má vrozenou chybu v opravě DNA a ústí do karcinomu. Syndrom je znám necelých 10 let, klinické poznatky se zatím sbírají.

Autorka studovala problematiku DRC na třech skupinách lidí : zdravé kontroly, dále osoby, pracující se styrenem v továrně na výrobu plastických hmot a pacienti s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem. Autorka si položila 4 otázky a na všechny našla relevantní odpovědi doložené svými publikacemi. Jako novinku zavedla stanovení DRC v biologickém materiálu tlustého střeva a metodu comet assay technicky modifikovala. Jak vyplývá z článku V, bude zřejmě význam stanovení DRC u nádorů tlustého střeva spočívat spíše k posouzení citlivosti k protinádorovým lékům než jako prognostický či diagnostický směr.

Autorka přinesla řadu zajímavých poznatků. Především našla velkou interindividuální variabilitu DRC a upozornila na možnou relevanci vlivu polymorfismu genů XPA, XRCC1 a OGG1 na funkci kodovaného proteinu. Dále zjistila signifikantní rozdíly DRC mezi osobami s dlouhodobým kontaktem se styreny a neexponovanými jedinci, avšak přímý vliv styrenů prokázán nebyl. Ve studii analyzující DNA reparační mechanismy na velkém souboru 70 biopsií sporadického kolorektálního karcinomu bylo zjištěno, že jak báзовá tak i nukleotidová

reparace DNA jsou v nádorové tkáni funkční a v případě NER dokonce signifikantně více než v kontrolní zdravé tkáni. Tato práce dále prokázala, že stanovení jednotlivých reparačních genů či jejich panelů nemůže nahradit funkční testy reparační kapacity.

K práci autorky mám dva dotazy :

1. Jsou již známy nějaké praktické výstupy použití stanovení DNA reparační kapacity v klinické medicíně ?

2. Jaké jsou nejbližší otázky autorky, které by chtěla zodpovědět pokračováním v dalším výzkumu ?

Práce je metodicky i věcně na vynikající úrovni a doporučuji ji k obhájení vědeckého titulu PhD.

V Praze dne 20.11.2012

Doc.MUDr Milan Kment CSc

II.interní klinika 3.LF UK,Praha