

Oponentský posudek na disertační práci

Jméno oponenta: Doc. RNDr. **Jan Brábek**, Ph.D.

Datum 1.7.2018

Autor: Mgr. **Michael Jelínek**

Název práce: **Molekulární mechanismy indukce apoptózy taxany u buněk nádoru prsu**

Cílem disertační práce Mgr. Michaela Jelínka bylo přispět k objasnění úlohy molekulárních mechanismů indukce apoptózy taxany v buňkách lidských nádorů prsu a objasnění molekulárních mechanismů rezistence buněk lidských nádorů prsu k taxanům.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktu v českém a anglickém jazyce následuje seznam zkratk, úvod a cíle práce. Obsáhlý a velmi čtivý literární přehled je zahájen kapitolami o nádorech prsu a programované buněčné smrti. Následují kapitoly o taxanech, indukci buněčné smrti taxany a rezistenci nádorových buněk k taxanům.

Po literárním přehledu následují komentáře k jednotlivým autorovým publikacím, rozděleným podle cílů na publikace věnované mechanismům indukce apoptózy a mechanismům rezistence. Další kapitola je věnována nepublikovaným výsledkům a – což jsem zvláště ocenil – plánům další práce. Následuje Závěr, Seznam použité literatury a další publikace autora, přímo nesouvisející s tématem disertační práce.

Autor zjistil, že apikální kaspázou v indukci apoptózy taxany v buňkách nádoru prsu s původem v mléčné žláze je kaspáza 2, která následně aktivuje exekuční kaspázy 3 a 7. V buňkách s původem v ductu se aktivuje kaspáza 8 a exekuční kaspázy 7 a 6. V obou případech se zvyšuje hladina proteinu Bad a do určité míry i Bim a Bok a klesá hladina proteinu Bcl-2. Dále autor zjistil, že rezistenci k taxanům lze u buněk nádorů prsu navodit jen proti takovým taxanům, které mají v pozicích C3' a C3'N fenylové skupiny a rezistence je realizována prostřednictvím ABCB1 transportéru. Náhradou těchto skupin za nearomatické skupiny dojde ke snížení vazebné afinity taxanů k transportérům a rezistence nelze navodit.

Vytčené cíle disertační práce byly jednoznačně splněny. Ve své práci autor využil velké množství metod molekulární a zejména buněčné biologie. Prokázal schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. Rovněž prokázal schopnost připravovat rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. Výstupem práce je pět takových publikací v kvalitních mezinárodních časopisech. Výsledky práce považuji za velmi významné a potenciálně využitelné v translačním výzkumu a protinádorové léčbě.

Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na disertační práci a navrhuji její přijetí.

Po formální stránce nemám k práci zásadnější připomínky, pouze úvod by si zasloužil více obrázků – např. apoptóza je na obrazovou dokumentaci velmi vděčná...

K práci mám následující otázky:

Mohl by autor shrnout své poznatky a poznatky z literatury o potenciálním příspěvku mitochondriální dráhy pro indukci apoptózy taxany v buňkách nádoru prsu?

Sledoval autor změny v aktinovém cytoskeletu u citlivých a rezistentních buněk nádoru prsu?

Byly na nové taxany podány mezinárodní patentové přihlášky?

Podpis oponenta:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'J' followed by a wavy line and a vertical stroke.

Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.