

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci Sandry Lettlové

Mechanisms of resistance and iron metabolism in cancer stem cells

Disertační práce Sandry Lettlové se zabývá zajímavou a aktuální problematikou nádorových kmenových buněk a to jednak z hlediska mechanismů rezistence k chemoterapeutikům (konkrétně role ABC transportérů a mikroRNA) a jednak z hlediska metabolismu železa. Práce má charakter „full-length“ disertace a je psaná v anglickém jazyce. Výsledky uvedené v disertační práci, kromě výsledků zatím nepublikovaných, se vztahují ke dvěma publikovaným pracím. Tyto publikace nejsou bohužel přiložené. Disertační práce má 153 str. včetně 7 str. „Supplementary material“, 21 obrázků ve výsledkové části a 360 položek citované literatury. Práce je víceméně členěna klasickým způsobem. Seznam zkratk je relevantní.

Cíle práce jsou jasně formulované. Mohly by se snad spojit body b., c. a také d., e. části 2). Podobně by se mohly spojit body b., c. části 3). Některé anglické formulace v této části se mi ne úplně líbí, např. „Defining the role of iron by using iron chelators and measurement of iron flux ...“.

Kapitola „LITERATURE REVIEW“ je dobře napsaná a svědčí o tom, že autorka se v problematice dobře orientuje. Zde bych asi nesouhlasil, že PI3K/AKT dráha je proliferační signální dráha (str. 27). Podle mého je to hlavně „prosurvival“ signální dráha. Autorka se také „chytře“ vyhnula otázce receptoru pro hemové železo u enterocytů (str. 35).

Kapitola „MATERIALS AND METHODS“ dokumentuje šíři používaných metod. Používání pro tvorbu „sfér“ něčeho, co má komerční název „proliferační suplement“ (str. 47) a neuvedené složení, ve vědecké práci je tak trochu proti mému vkusu. Buňky „sfér“ mohou mít některé vlastnosti nádorových kmenových buněk, jak uvádí ve své práci Chen et al. (PLoS One 7:e31864, 2012). Určitě to však nejsou nádorové kmenové buňky, jak se často v práci zkratkovitě uvádí včetně řady názvů kapitol v „RESULTS“.

„RESULTS“ zahrnují dostatečné množství výsledků ve většině „lege artis“ provedených experimentů. Určitě se mi však zde na samém začátku nelíbí věta „... we used previously published methods of generating CSCs based on formation of non-adherent spheres ...“ (str. 61) (viz předchozí odstavec). Zevšeobecňování výsledků získaných s jednou linií je velmi odvážné. Konkrétně se jedná o konstatování „Thus, we showed that only malignant cells, but not immortalised ones, have the propensity to generate spheres.“ (str. 61). Velikost textů ve Fig. 5.1. je na hranici čitelnosti. V případě použití inhibitorů ABC transportérů je otázkou jejich specificita, např. verapamil vs. ABCB1 (str. 63). Zkratka ESR1 (str. 79) není uvedena v seznamu zkratk a ani není vysvětlena.

Kapitola „DISCUSSION“ je kromě několika drobností, o kterých by se dalo polemizovat, relevantní a podobně jako „LITERATURE REVIEW“ působí fundovaným dojmem. Kapitola je poměrně rozsáhlá a možná by si zasloužila trochu víc rozčlenit. Odstavce delší než jedna stránka jsou na můj vkus neúnosné.

„SUMMARY“ zcela jednoznačně reflektuje cíle práce. Vytknout lze jedině to, co se objevuje i jinde v práci, že se použitý model „sfér“ zaměňuje za nádorové kmenové buňky.

K disertační práci mám dva dotazy obecnějšího rázu:

1. Domníváte se, že když buňkám nádorových linií zamezíte přichycení („attachement“), tak se z nich stanou buňky podobné nádorovým kmenovým buňkám?
2. Experimentální model neadherentních sfér zamezuje poměrně významně proliferativní signalizaci prostřednictvím fokálních adhezí a následně FAK (focal adhesion kinase). Může se tak stát, že vlastnosti přičítané nádorovým kmenovým buňkám jsou důsledkem ztráty zmíněné signalizace. Myslíte, anebo nemyslíte si, že by bylo vhodné tyto případné důsledky odfiltrovat před tím, než to přičtete nádorovým kmenovým buňkám?

Pokud bych měl disertační práci Sandry Lettlové zhodnotit celkově, tak se bezesporu jedná o kvalitní badatelskou práci s relevantními publikačními výstupy. I po formální stránce a to včetně angličtiny (s minimálními výhradami) je disertace na slušné úrovni. Moje připomínky k disertaci lze brát jednak jako podněty k zamyšlení/náměty do diskuse a jednak jako doklad toho, že jsem práci četl.

Závěrem bych chtěl konstatovat, že disertační práce Sandry Lettlové zcela bezpochyby dokumentuje způsobilost samostatně vědecky pracovat a produkovat kvalitní badatelské výsledky. Doporučuji proto disertační práci přijmout k obhajobě a po úspěšné obhajobě udělit uchazečce Sandře Lettlové akademický titul Ph.D. za jménem podle zákona č. 111/1998 Sb. § 47.

V Praze dne 28. 12. 2018

Prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc.