

## **Oponentský posudek na disertační práci**

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

Datum 31.3.2020

Autor: Mgr. **Veronika Tomková**

Název práce: **Molekulární mechanismy rezistence k tamoxifenu u rakoviny prsu**

Cílem disertační práce Mgr. Veroniky Tomkové bylo analyzovat mitochondriální funkce a metabolismus železa u nádorových buněk karcinomu prsu, rezistentních k tamoxifenu.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktu v anglickém a českém jazyce, seznamu zkratk, obecném úvodu a kapitole o cílech práce následuje kapitola Materiál a Metody. V této kapitole jsou na 8 stranách velmi stručně a přehledně popsány autorkou používané metody, především molekulárně a buněčně biologické a použitý materiál.

Hlavní část práce je rozdělena do čtyř podkapitol. V první se pojednává o přípravě linií karcinomu prsu rezistentních k tamoxifenu. Následující tři podkapitoly se potom zabývají studiem změn, specifických pro buňky karcinomu prsu, rezistentních k tamoxifenu. Druhá kapitola pojednává o změnách v mitochondriích, třetí kapitola se zabývá změnami v metabolismu železa a čtvrtá kapitola změnám v expresi transportérů rodiny ABC. Kapitoly vždy začínají čtivým úvodem do problematiky. Následuje popis experimentů a kapitoly jsou uzavřeny kvalitní diskusí výsledků.

Autorka se spolupracovníky ukázala, že Tam5R buňky mají méně aktivní mitochondriální superkomplexy a vyšší hladinu mitochondriálního superoxidu spolu s fragmentovanou mitochondriální sítí. Dysfunkce mitochondrií vede k aktivaci AMPK signální dráhy a metabolickému posunu směrem ke glykolýze. Dále autorka se spolupracovníky odhalila významné změny u Tam5R v proteinech účastnících se příjmu železa, jeho skladování, exportu, regulaci jeho vnitrobuněčné hladiny a dále proteinů podílejících se na skládání železo-sírných (Fe-S) klastrů a odpovědi buněk na hypoxii. Rovněž pozorovala méně zabudovaného <sup>55</sup>Fe do mitochondriálních proteinů obsahujících železo. Její data tak ukazují, že změny v metabolismu železa a jeho utilizaci by mohly být spojeny s rezistentním fenotypem. Konečně autorka se spolupracovníky popsala změny v expresním profilu ABC transportérů, proteinů přispívajících k mnohočetné lékové rezistenci včetně identických změn na úrovni proteinu u ABCC5, ABCG1 a ABCF2 v obou rezistentních liniích, což ukazuje na jejich možnou roli v rezistenci k tamoxifenu.

Vytčené cíle disertační práce byly jednoznačně splněny. Ve své práci autorka využila velké množství metod molekulární a buněčné biologie. Prokázala schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. Rovněž prokázala schopnost připravovat rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. Výstupem práce jsou dvě publikace v kvalitních mezinárodních časopisech, u jedné velmi kvalitní publikace s vysokým impakt faktorem je Mgr. Tomková první autorkou, jedna další práce je v recenzním řízení.

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

Po formální stránce nemám k práci větší připomínky, práce je jako celek čtivá, psaná dobrou angličtinou.

K práci mám následující otázky:

Před pojmem „Cancer Stem Cells“ osobně preferuji „Cancer Cells in the State of Stemness“. Může autorka vysvětlit rozdíl mezi oběma pojmy?

Ke zvýšení mitochondriální biogeneze a možná i ke snížení funkčnosti mitochondrií u buněk karcinomu prsu rezistentních k tamoxifenu by mohly přispívat i „breast cancer antiestrogen resistance genes“ (BCAR)- např. BCAR1 - p130 CAS. Mohla by se autorka pokusit nalézt hypotetické propojení např. mezi proteinem BCAR1 a mitochondriální biogenezí nebo dysfunkcí?

Podpis oponenta:



Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.