

OPONENTSKÝ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI

Autorka práce: Mgr. Alžběta Spálenková

Název práce: „Úloha signální dráhy oxysterolů v rozvoji solidních nádorů“

Oponent: prof. RNDr. Jan Vondráček, Ph.D., PřF MU a Biofyzikální ústav AV ČR, Brno

Předložená disertační práce byla vypracována v českém jazyce. Primárně je založena na sérii prvoautorských článků autorky, které byly již publikovány či přijaty do tisku v renomovaných mezinárodních časopisech, a jsou jako příloha součástí disertace. Jedná se celkem o tři původní a dvě přehledové práce, které tematicky naplňují obsah předložené disertační práce. Samotná práce je členěna tradičním způsobem na teoretický úvod, popis použitých metod, část výsledkovou, diskusi a závěr. V úvodní části se autorka soustředila zejména na metabolismus oxysterolů a jejich dopad na buněčnou signalizaci a funkce buněčných membrán, a poté zejména na jejich možnou roli v nádorových onemocněních. Tato část disertační práce je velmi kvalitně zpracována, vychází vesměs z recentních literárních zdrojů. Možná bylo vhodné v části věnované jednotlivým oxysterolům informace obecněji shrnout a konkrétněji formulovat závěry, které z toho vyplývají. Cíle samotné práce jsou podrobně charakterizovány na s. 44 – 45 – práce je zaměřena jak na analýzy klinického materiálu (studium exprese genů podílejících se na metabolismu oxysterolů a jeho regulaci, detekce oxysterolů u pacientek s karcinomem prsu) a na studium účinků vybrané sloučeniny, 7-ketocholesterolu v buněčných modelech odvozených od karcinomu prsu, a to jak ER-pozitivních tak negativních.

Část práce popisující použitou metodiku je dostatečně podrobná a obsahuje všechny nezbytné informace. Bylo by možná vhodné doplnit informaci o tom, zda autorka sama prováděla všechny uvedené metody. Konkrétní připomínky k experimentální a diskusní části jsou formulovány níže.

Konkrétní připomínky diskusi:

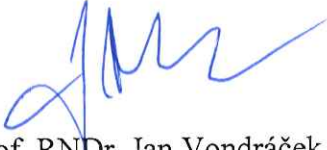
V rámci výsledků a diskuse jsou v disertaci vesměs prezentovány výsledky, které již prošly standardním oponentním řízením v průběhu publikačního procesu. Obecně lze

považovat výstupy shrnuté v disertační práci za velmi kvalitní. Autorka prokázala orientaci v problematice a publikace shrnuté v rámci disertace významně přispívají k našemu poznání o působení oxysterolů v tomto typu nádorového onemocnění. Z prezentovaných dat také vyplývají některé otázky, které se nabízejí k diskusi v rámci obhajoby předložené dizertační práce:

1. Autorka uvádí gen ABCG2 jako potenciální prognostický biomarker u pacientek s karcinomem prsu. Vzhledem k tomu, že se tento ABC transportér může podílet také na rozvoji lékové rezistence, lze očekávat, že by selekce buněk s vysokou expresí ABCG2 mohla významným způsobem ovlivnit i metabolismus a účinky oxysterolů po terapii?
2. Vedle cytostatických účinků 7-ketocholesterol posiloval migraci buněčných modelů dovozených od karcinomu prsu. Jak lze tato data interpretovat v kontextu progresu tohoto nádorového onemocnění?
3. 7-Ketocholesterol negativně ovlivňoval expresi proteinu CYP1B1 v ER-negativním buněčném modelu, i v kombinaci s tamoxifenem. Lze něco bližšího říci o mechanismu, jakým byl v tomto případě CYP1B1 regulován?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce představuje, po obsahové i formální stránce, výborný výstup postgraduálního studia. Autorka prokázala své tvůrčí schopnosti a předložená práce splňuje požadavky v programu Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie. Proto doporučuji, aby byla práce přijata k obhajobě a dalšímu řízení. Rovněž doporučuji, aby byl autorce po úspěšné obhajobě práce přiznán vědecký titul Ph.D.

V Brně dne 31. 8. 2023



prof. RNDr. Jan Vondráček, Ph.D.