

Oponentský posudek  
na disertační práci Mgr. Ondřeje Toldeho

**Mechanismy invazivity a transkripční regulace nádorových buněk**

Předkládaná disertační práce Mgr. Ondřeje Toldeho se zabývá mechanismy invazivity nádorových buněk a úlohou proteinů SNW v expresi genů, jejichž exprese je regulovaná p53, při genotoxickém stresu. Disertační práce má formu komentovaného souboru původních publikovaných prací a práce zaslané do tisku. Úvodní komentář včetně „Literárního přehledu“ a rozsáhlého seznamu „Použité literatury“ (16 str., přibližně 200 citací) má rozsah asi 75 stran. Po úvodním komentáři následují jako přílohy čtyři publikované práce a jeden rukopis práce zaslané do tisku. U tří z těchto prací (dvě publikované a jedna zaslaná do tisku) je Mgr. Tolde první autor. Tři z uvedených prací vznikly v zahraniční spolupráci.

Komentář se kromě „Abstraktu“ a „Summary“ skládá z několika hlavních kapitol: Úvod, Literární přehled, Hlavní cíle práce, Diskuse výsledků, Seznam zkratk, proteinů a proteinových domén a Použitá literatura. Tématika prezentovaná v disertační práci se skládá ze dvou ne zcela organických částí. První zahrnuje výsledky reprezentované čtyřmi publikovanými pracemi a druhá zahrnuje výsledky, které jsou v práci zaslané do tisku. Při bližším ohledání se však obě části již nejeví tak nesourodé. Navíc to jako celek dokumentuje širší metodického a badatelského záběru kandidáta. Kapitola „Literární přehled“ působí fundovaně a svědčí o autorově znalosti problematiky. „Literární přehled“ je možná až „zbytečně příliš rozsáhlý“ pro účely komentovaného souboru prací. Cíle práce jsou jasně pojmenované. Možná by si komentář zasloužil po kapitole „Diskuse výsledků“ kapitolu „Závěr“, která by explicitně shrnula naplnění cílů práce. Naplnění cílů práce je samozřejmě implicitně zahrnuto do kapitoly „Diskuse výsledků“. „Diskuse výsledků“ je svým rozsahem relevantní. Zasloužila by si ale rozčlenění do číslovaných podkapitol uvedených v obsahu tak, jako kapitola „Literární přehled“. Jinak kapitola „Diskuse výsledků“ také působí zasvěceně podobně jako „Literární přehled“. „Seznam zkratk, proteinů a proteinových domén“ je užitečný, i když ne vždy 100% přesný ( např. hepatocyte growth factor receptor je HGFR a ne HGF; transforming growth factor beta-1 je TGF-β1 a ne TGF-β; vysvětlení, že Src je Src, je trochu zvláštní).

Prezentované původní práce byly publikované v recenzovaných časopisech s decentním impakt faktorem (1.3-4.2) (Scanning, Int. J. Oncol., Eur. J. Cell Biol., Mol. Cancer Res.). Vzhledem k této skutečnosti není třeba dále diskutovat patřičnou vědeckou úroveň uvedených publikovaných prací. Pokud jde o práci zaslanou do tisku, tak se také jeví jako práce se slušnou vědeckou úrovní. U western blotů na „Fig.3.“ by se mi líbilo uvedení některého z proteinů používaných k potvrzení stejné nanášky. Celkově lze říci, že prezentované práce svědčí o velmi dobré úrovni vědecké práce Mgr. Toldeho.

Formální provedení práce je na slušné úrovni. Snad by pro čtenáře bylo dobré průběžně stránkovat přiložené publikace a rukopis a uvést je do obsahu. Čtenář by tak nemusel opakovaně nalistovávat příslušnou práci. Občas mám výhrady k některým používaným termínům a obratům“: např. ... změně regulace buněčného cyklu, růstu ... (str. 7) (růst se odehrává mimo rámec buněčného cyklu?); Aktivace apoptózy vede ... k rozpadu membrán ... (str. 10) (nemyslím si, že apoptóza vede k rozpadu membrán!); ... ztráta koncových 50-100 párů bází během ... (str. 10) (párů bází čeho?!); ... pro imortalizace buněk, tj. potenciál ... (nedomnívám se, že imortalizace je potenciál!); ... musí buňky unikat smrti apoptózou ... (str. 11) (trochu zvláštní formulace); Epiteliální buňka ... „vrací“ na mezenchymální fenotyp... (str. 12) (nejsem si jistý, že každá epitheliální buňka měla ve své „historii“ mezenchymální fenotyp); ... desmozomy a vodivé spoje. (str. 14) (používat český termín vodivé spoje pro „gap junctions“ se mi moc nelíbí); ... se nazývá katalitický, ... (str. 28) (působí to zle, ale stává se); ... mohou být ... penetrovány, ... (str. 30) (kam až může jít čeština asi závisí na osobním vkusu); ... na ventrální straně buněk. (str. 33) (zajímalo by mě, kde má buňka břicho); ... nádor potlačujících genů. (str. 40) (když anglikanismus, tak snad raději v původním znění „tumor supresorové geny“); pRb... blokuje buněčné dělení. (str. 46) (buněčné dělení a buněčný cyklus není totéž!, Rb protein určitě neblokuje buněčné dělení jako takové). Mgr. Tolde při svém vyjadřování velmi rád používá pasivum. Text pak působí někdy trochu strnule. To jsou však víceméně drobnosti, které zásadnějším způsobem neovlivňují odbornou úroveň práce.

K vlastnímu obsahu předkládané disertační práce nemám zásadnější připomínky. Mám jen pár dotazů obecnější charakteru:

1. Jaký je názor kandidáta (vyjádřený krátce a explicitně) na to, co je podstatou na molekulární úrovni změny „normální“ (benigní) nádorové buňky a invazivní (maligní)

nádorovou buňku? Osobně si nemyslím, že je to pouze o invazivitě a schopnosti migrace.

2. Co si kandidát myslí o tom, jak p53 rozliší, kdy má inhibovat buněčný cyklus (indukce exprese p21) a kdy má indukovat apoptózu (indukce exprese proapoptotických proteinů rodiny Bcl-2)?

Závěrem bych chtěl konstatovat, že disertační práce Mgr. Toldeho dokládá jeho velmi slušnou odbornou úroveň. Jednoznačně proto doporučuji, aby na základě předložené disertační práce a po úspěšné obhajobě byla Mgr. Toldemu udělena vědecká hodnost PhD.

V Praze dne 25. 3. 2011

prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc.