

V Praze, dne 20. září 2013

Posudek dizertační práce MUDr. Jana Molinského nazvané „Resenzitizace leukemických a lymfomových buněk k TRAILem indukované apoptóze“.

Pracovní hypotéza této dizertační práce zní: látka roskovitin (známá také jako inhibitor cyklin dependentních kináz) zvyšuje citlivost maligních buněk leukémií a lymfomů k apoptóze, navozené cytokinem TRAIL.

Cílem dizertace je potvrdit či vyvrátit tuto pracovní hypotézu, v případě potvrzení pak objasnit mechanismus, kterým roskovitin tuto senzitivizaci maligních buněk navozuje.

Mohu konstatovat, že cíle dizertace byly **zcela naplněny** a bylo prokázáno že:

a) Primární buňky leukémií a lymfomů (přímo kultivované z odběrů krve a tkání nemocných) se ukázaly být ve velké míře **rezistentními** k apoptóze navozené samotným TRAILem. To je v protikladu s modelovými buněčnými liniemi leukémií a lymfomů (buněk, dlouhodobě adaptovaných k *ex vivo* podmínkám tkáňových kultur), které jsou k apoptóze navozené samotným TRAILem **senzitivní**.

b) Látka roskovitin senzitivizuje většinu primárních leukemických a lymfomových buněk i buněčných linií k apoptóze navozené TRAILem.

c) Látka roskovitin senzitivizuje buňky leukémií a lymfomů k cytotoxicitě navozené proteiny TNF α a FASL.

d) Kombinované podávání roskovitinu a TRAILu (oproti samotnému podávání roskovitinu či samotného TRAILu) imunodeficientním myším významně omezuje růst transplantované tkáně lymfomu v podkoží pokusných zvířat.

e) Z výsledků pokusů vyplývá, že mechanismus, kterým probíhá senzitivizace buněk roskovitinem k apoptóze navozené TRAILem zahrnuje aktivaci mitochondriální cesty spouštění apoptózy.

Dizertace začíná obsáhlým a dobře zpracovaným přehledem o mechanismech apoptózy, kde nechybí zcela recentní a aktuální poznatky.

Dizertace dále pokračuje popisem struktury, fyziologie a proapoptotické funkce proteinu TRAIL.

Třetí část dizertace pak obsahuje pracovní hypotézu, cíle, materiál a metody, výsledky, diskuzi, přehled literatury a doplňkové údaje. Vše výše uvedené je také součástí příloženého článku, uveřejněného v časopise *Leukemia & Lymphoma* 2013, 54, 372-380, ve kterém je autor dizertace uveden jako první autor.

Součástí dizertace je pět článků popisujících výzkum související tematiky, kde autor dizertace je prvním autorem či spoluautorem. Všechny články jsou uveřejněny v renomovaných impaktovaných časopisech, souhrnný IF je 12,708.

Dizertace je formálně i fakticky dobře zpracována, k jejím nedostatkům patří velmi špatně čitelné obrázky 1 a 2 (tyto obrázky navíc nejsou, jak uvedeno v legendě, adaptovány, tj. tvůrčím způsobem modifikovány, ale převzaty z uváděných článků bez úprav).

Dalším nedostatkem jsou zcela nepřehledné grafy v obrázku 8. Nejasný (i v publikovaném článku) je popis experimentů k obrázku 9.

Otázka k autorovi dizertace: je roskovitin, samotný, nebo v kombinacích s jinými látkami již zkoušen v klinických studiích, pokud ano, v jakých? Kdo látku objevil a kdo je držitelem patentů na léky obsahující roskovitin?

Závěrem lze shrnout, že autor získal nové, zásadní poznatky v oboru a má všechny předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci.

Doporučuji proto oborové radě programu fyziologie a patofyziologie člověka doktorskou dizertační práci MUDr. Jana Molinského přijmout a udělit autorovi titul Ph.D. za jménem.



doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.