



Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Soni Hubáčkové „DNA damage and signalling pathways in cellular senescence.“

Práce Mgr. Soni Hubáčkové byla vytvořena v rámci studijního programu Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie Přírodovědecké fakulty University Karlovy v Praze, na školícím pracovišti Akademie věd ČR pod vedením Dr. Zdeňka Hodného, PhD, v oddělení genomové integrity Ústavu molekulární genetiky. Práce jako celek usiluje o poznání cytokinů, jejichž syntéza a sekrece jsou spojeny s nástupem senescence buněk a o identifikaci signálních drah, které jsou přitom aktivovány. Část práce se zabývá některými aspekty regulace exprese genu kódujícího bílkovinu PML, která je zřejmě významná pro buněčnou senescenci. Téma práce se tedy týká z biologického a medicínského hlediska nadmíru významných a ještě zdaleka ne dostatečně objasněných molekulárních základů procesů, které vedou k buněčné senescenci. Pochopení buněčné senescence je důležité pro chápání organizace tkání, homeostázy, stárnutí organismu i rozvoj zhoubných nádorů. Laboratoř dr. Zdeňka Hodného patří k významným pracovištím orientovaným na studium buněčné odpovědi na poškození genomové DNA a buněčné senescence a je zárukou kvalitní vědecké přípravy doktorandů.

Práce je založena na publikacích, na nichž se Soňa podílela buď rozhodujícím, nebo významným způsobem. Všechny práce byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech. Tím byl splněn požadavek nezbytný pro úspěšné dokončení studia. Publikace jsou doprovázeny poměrně rozsáhlou úvodní částí, v níž autorka věnuje dost prostoru vysvětlení různých aspektů buněčné senescence a také současným znalostem o proteinu PML. Tato část přidává disertační práci na kvalitě a zvyšuje její hodnotu pro čtenáře.

Práce je napsaná dobrou angličtinou. I z hlediska literárního a grafického zpracování je velmi dobrá. To dokumentuje autorčinu snahu a schopnost prezentovat výsledky na úrovni. Drobné formální nedostatky (překlepy) její úroveň nesnižují. Autoreferát má požadovaný informační obsah.

Podle mého názoru prokazuje předložená práce způsobilost kolegyně Soni Hubáčkové k tvůrčí vědecké práci a odpovídá požadavkům kladeným na doktorandskou disertační práci. Proto doporučuji, aby práce byla přijata jako základ pro řízení o udělení vědecké hodnosti PhD.

K této práci mám několik otázek:

1. Molekuly a signální dráhy angažované v buněčné senescenci jsou obvykle studovány v tkáňových kulturách různých buněčných linií, které mají deregulovanou většinu programů důležitých pro chování normálních buněk. To oslabuje využití získaných informací pro pochopení senescence v živých tkáních. Existují experimentální přístupy, které tento nedostatek překonávají?

2. Práce ukazuje, že indukce senescence látkami poškozujícími DNA aktivuje signály přenášené komplexem JAK/STAT, ale zřejmě na nich není závislá, protože inhibice JAK/STAT signálu neovlivní nástup senescence. Některé buňky (U2OS) vyvinuly typické rysy senescentních buněk i bez aktivace STAT1. Nemůže být proto sekrece interleukinu 6 a JAK/STAT signál pouze důsledek sekrečního fenotypu senescentních buněk, který s komitmentem k senescenci nesouvisí?

3. Je pro senescenci indukovanou BrdU+DMA v HeLa buňkách nezbytná účast p53 a/nebo Rb?

4. Jaký je názor autorky na mechanismy, které rozhodují o tom, zda buňka ve stresu podlehne buněčné smrti nebo vstoupí do senescence.

Michal Dvořák
Ústav molekulární genetiky AVČR
Videňská 1083
142 20 Praha