



Vážený pan

Prof. RNDr. Stanislav Zadražil, DrSc.

Přírodovědecká fakulta UK

Albertov 6

128 43 Praha 2

Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Lenky Kyjacové „Radiation-induced plasticity of prostate cancer cells“

Předkládaná práce má 148 stran, je klasicky strukturována a i po formální stránce je precizně zpracována. Teoretická část poskytuje fundovaný přehled o karcinomu prostaty, procesu metastazování a o významu genotoxického stresu v nádorové terapii, ale i v buněčném přeprogramování a v progresi onemocnění. Je nutno vyzdvihnout použité „state-of-art“ metody, včetně *in vivo* experimentu nebo celogenomové expresní analýzy, což se odráží v dosažených výsledcích. Výsledková část předkládá na 37 stranách dlouhou řadu experimentů, které byly kvalitně naplánovány a logicky rozvíjeny. I když většina experimentů byla prováděna *in vitro*, jsou výsledky brilantně diskutovány s ohledem na klinické aspekty progresu karcinomu prostaty a selhání standardní protinádorové terapie. Nejdůležitější poznatky jsou shrnuty v patnácti bodech na stranách 121 a 122. S tématem dizertační práce souvisí 2 práce v prestižních časopisech *Cell Death and Differentiation* a *Oncogene* (IF 8.4 a 8.6). Další dva manuskripty jsou v přípravě.

Dotazy:

1. V non-adherentní populaci DU145 buněk po ozáření je oproti adherentní populaci i kontrole zvýšeně exprimována řada genů (Obr 4.17 na straně 77)? Většina genů je snížena po opětovném přisednutí, nicméně adrenomedullin (ADM) zůstává zvýšeně exprimován. Tento gen je po ozáření zvýšen i v neadherentních buňkách karcinomu prsu MCF7 (obr. 4.22 na straně 84). Jaké jsou současné znalosti o funkci tohoto proteinu a lze diskutovat jeho význam pro pozorovaný fenotyp rezistentních subpopulací?



2. Naprostá většina experimentů a metod je detailně popsána. Rád bych poprosil o upřesnění pouze několika detailů: i) který čip byl použit pro celogenomovou expresní analýzu? ii) šířka rýhy v migrační testech byla 1 mikrometr nebo 1 milimetr (Obr. 4.6c, osa y)? iii) Obrázek 4.12g ukazuje vliv siRNA proti Erk1/2 na procento přežívajících buněk v plovoucí frakci po ozáření. Jaký byl počet adherentních buněk před ozářením a kolik buněk uvolněno po ozáření, případně po působení samotné siRNA kontroly?
3. Velmi důležité jsou nové kombinované léčebné postupy, které umožní překonání rezistence na standardní terapii. Úspěšně jste popsala význam inhibice Erk1/2 a Akt pro radiosenzitizaci, včetně mechanismu tohoto účinku. Můžete uvést z literatury některé další léčebné možnosti pro překonání radiorezistence?
4. Přežívání plovoucí frakce po ozáření bylo pozorováno i u buněčných linií s androgenovým receptorem, který je zásadní pro vývoj i progresi karcinomu prostaty (Obr 4.1 na straně 49). Uvažovala jste o kombinaci s antiandrogeny? Jaké je postavení androgen deprivace terapie v kombinaci s radioterapií v klinické praxi? Existuje nějaký vztah mezi signalizací androgenového receptoru a mechanismy oprav DNA poškození?

Mgr. Lenka Kyjácová předkládá vynikající práci, ve které jasně prokazuje své tvůrčí schopnosti a jednoznačně splňuje požadavky pro udělení titulu Ph.D. v doktorském studijním oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie.

V Olomouci 14. srpna 2015

Mgr. Jan Bouchal, Ph.D.

Ústav klinické a molekulární patologie LF UP

Hněvotínská 3

775 15 Olomouc

Tel. 585 639 570