



RECAMO

Regionální centrum  
aplikované molekulární  
onkologie



EVROPSKÁ UNIE  
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ  
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI



## Posudek oponenta dizertační práce

### Univerzita Karlova v Praze

**Fakulta**

1. lékařská fakulta

**Studijní program**

Biomedicína

**Studijní obor**

Fyziologie a patofyziologie člověka

**Uchazeč**

Mgr. Hana Hušková

**Dizertační práce**

Výzkum klíčových mechanismů onkogeneze s použitím modelových buněčných systémů

**Oponent**

RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc.

**Pracoviště**

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie  
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, Brno

Předkládaná dizertační práce je psána vynikající angličtinou ve standardním uspořádání. Práce má celkem 106 stran vlastního textu, z čehož 14 stran tvoří seznam použité literatury a čtyři strany doplňujících informací. Na stručně, ale dostatečně zpracovaný úvod navazuje část popisující cíle projektu a hypotézy, metodická část, výsledková část, diskuse dosažených a publikovaných výsledků. Text je doplněn obrazovým materiálem, který je začleněn do textu, což čtenáři umožňuje snadnější orientaci a usnadňuje pochopení studované problematiky. Výsledky získané v rámci vědecké práce Mgr. Hany Huškové jsou zpracovány velmi podrobně, přehledně a profesionálně. V průběhu studia Mgr. Hana Hušková publikovala dvě práce vztahující se k onkogenezi s využitím modelových systémů. Obě uvedené práce byly publikovány v renomovaných časopisech a dokládají tak kvalitu prezentovaných výsledků.

Práce je standardně členěna a psána gramaticky správnou angličtinou s několika drobnými překlepy, které zmiňuji v části textu týkajícího se drobných připomínek. Autorka dizertační práce vycházela z širokého spektra odborné literatury (154 citací), která rovněž posloužila ke správnému citování komentovaných výsledků jiných pracovišť, a to vyčerpávajícím způsobem.

Identifikace všech kódujících sekvencí nebo dokonce celých genomů lidských nádorů umožňuje získání vzorců mutací pro jednotlivé mutagenní procesy, stejně jako nalezení mutací a genů hrajících roli při vzniku a vývoji nádoru nebo zodpovědných za agresivní průběh onemocnění. Je zřejmé, že studovaná problematika v uváděném rozsahu a komplexnosti umožnila, s využitím rozdílných mutagenů a modelového systému imortalizace myších embryonálních fibroblastů (MEF), identifikaci vzorců mutací a mutovaných genů, které jsou důležité pro vznik nádorů. Z klíčových výsledků se podařilo osekvenovat kódující sekvence 25 imortalizovaných buněčných linií, které vznikly za působení rozličných mutagenů, což vedlo k ověření existence vzorců mutací shodných s těmito vzorci u lidských nádorů. Navíc tyto buněčné linie vykazují mutace v řadě genů, které jsou zásadní pro vznik

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, IČO 00209805, DIČ CZ00209805.

Kontaktní osoba: RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc., tel. +420 543 133 300, fax:

+420 543 211 169, e-mail: [vojtesek@mou.cz](mailto:vojtesek@mou.cz),



# RECAMO

Regionální centrum  
aplikované molekulární  
onkologie



EVROPSKÁ UNIE  
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ  
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI



rakoviny u člověka. Speciální skórovací systém, vyvinutý v rámci této dizertační práce, označil za možné geny podporující vznik nádorů *Tp53* a *H-ras*, což je v souladu s jejich funkcí. Předložená dizertační práce jednoznačně ukazuje na využitelnost imortalizovaných buněčných linií vzniklých z MEF jako modelového systému pro studium maligní přeměny buňky.

Dizertační práce Mgr. Hany Huškové shrnuje originální výsledky získané při studiu klíčových mechanismů onkogeneze s použitím modelových buněčných systémů. Prezentovaná dizertační práce je tedy ukázkou komplexnosti přístupů vedoucích k pochopení vytýčené problematiky. Autorka dizertační práce tedy řešila velmi aktuální, zajímavou a metodicky náročnou problematiku, která je součástí výzkumného zaměření daného pracoviště. Při řešení zvoleného tématu autorka využila celou řadu metodických přístupů, které potvrzují vysokou odbornou úroveň její i celého pracoviště. O zvládnutí všech použitých metodických přístupů svědčí celá řada získaných výsledků, které jsou v případě studované problematiky doplňující, ale i zcela nové a velmi zajímavé a byly publikovány a jsou dokumentovány v této dizertační práci. Interpretace nově získaných výsledků a jejich kvalita je potvrzena publikacemi v renomovaných odborných časopisech a není třeba se k nim ze strany oponenta dále vyjadřovat.

V průběhu vědecké práce Mgr. Hany Huškové vznikla celá řada původních výsledků, z nichž některé byly součástí publikovaných prací v recenzovaných odborných časopisech. Na všech zmiňovaných pracích se autorka podílela velmi zásadním způsobem. Důležitost zaměření vědecké práce a publikovaných výsledků je dána rovněž vyšší impakt faktoru periodik, ve kterých byly práce uveřejněny.

Lze tedy konstatovat, že posuzovaná práce přináší ve svých důsledcích cenné údaje využitelné nejen v oblasti základního výzkumu a klinické aplikace, ale rozvíjí i příslušný vědní obor.

## **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce a drobné připomínky**

### **Dotazy**

1) Na straně 27 konstatujete: „Vznik nádoru vyžaduje mnohem více cyklů buněčného dělení, než představuje tzv. Hayflickův limit.“ Moje otázka tedy zní: Co představuje Hayflickův limit u lidských buněk a kolika buňkám umožňuje vznik?

2) Na straně 74 konstatujete: “Tato data naznačují, že mutační charakter aflatoxinu je odlišný u lidí a myší.“ – nebo se liší mezi fibroblasty a ostatními buňkami?

Aflatoxin způsobuje zejména nádory jater, nikoliv fibrosarkomy – mají jaterní buňky jinou reparační kapacitu než fibroblasty a tím pádem je mutační spektrum odlišné (test působení Aflatoxinu na kultivované lidské fibroblasty versus myší hepatocyty)? Jsou v játrech a MEF přítomny i jiné cytochromy p450? (viz studie PMID: 28739859, která naopak ukazuje stejný mutační charakter u myší i lidí).

3) Na straně 81 uvádíte: “Práce prezentuje hodnoticí systém, který omezuje mutace, které mohou potenciálně přispívat k nádorovému fenotypu...” Můžete jednoduše vysvětlit, jak

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, IČO 00209805, DIČ CZ00209805.

Kontaktní osoba: RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc., tel. +420 543 133 300, fax: +420 543 211 169, e-mail: [vojtesek@mou.cz](mailto:vojtesek@mou.cz),



RECAMO

Regionální centrum  
aplikované molekulární  
onkologie



EVROPSKÁ UNIE  
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ  
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI



systém funguje? Plánujete jej využít v hodnocení dat COSMIC/TCGA? Je možné analyzovat buňky i po kratší době expozice? Proč je nezbytné čekat, než jsou nesmrtelné?

### Drobné připomínky

Str. 10: qPCR a UVC nejsou řádně srovnány

Str. 13, 14: některé z citací jsou kapitálkami (NORDLING; DOLL; BARNES and BUTLER; WATSON and CRICK).

V průběhu celé práce je smíchána britská a americká angličtina – několik příkladů: str. 8 immortalized je US (immortalised je UK) zatímco tumour je UK (tumor je US); str. 15, str. 17 a str. 18 aetiology je UK (etiology je US); str. 24 analysed je UK (analyzed je US); str. 25 tumour je UK (tumor je US), destabilized; characterized; organization jsou US (destabilised; characterised; organisation jsou UK).

Nesjednoceno je používání kurzívy u latinských slov v celé práci: in vitro a in vivo jsou kurzívou na str. 18, a in silico na str. 30, zatímco jiná latinská slova nejsou kurzívou v textu dizertační práce; et al.; via; vs; i.e.; etc. ; “bona-fide” není kurzívou na str. 63, ale je kurzívou na str. 66, str. 24 a na dalších stranách.

### Závěr

Dizertační práce Mgr. Hany Huškové s názvem „Výzkum klíčových mechanismů onkogeneze s použitím modelových buněčných systémů“ má vynikající úroveň i přes drobné výtky stran textu. Autorka prokázala, že ovládá vědecké metody v příslušném vědním oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, má i hluboké teoretické znalosti a schopnost samostatné vědecké práce včetně interpretace získaných výsledků. Vědecké zaměření Mgr. Hany Huškové je směřováno k vysoce aktuální problematice onkologického výzkumu s vlastními výstupy, které jsou velmi originální. Z výše uvedených důvodů doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul Ph.D. pro obor Fyziologie a patofyziologie člověka.

Brno, dne 30. 8. 2017

RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc.

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie

Masarykův onkologický ústav

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, IČO 00209805, DIČ CZ00209805.

Kontaktní osoba: RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc., tel. +420 543 133 300, fax:

+420 543 211 169, e-mail: [vojtesek@mou.cz](mailto:vojtesek@mou.cz),