



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

Oponentský posudek na disertační práci RNDr. Zory Novákové

Práce RNDr. Zory Novákové byla vytvořena v rámci studijního programu vývojová biologie University Karlovy v Praze a Akademie věd České republiky na školícím pracovišti Oddělení integrity genomu, ÚMG AVČR, pod vedením MUDr. Zdeňka Hodného, CSc. Práce se zabývá buněčnou senescencí a konkrétně je věnována následujícím specifickým tématům: a) výzkumu cytokinů uvolňovaných buňkami HeLa, u nichž byla senescence indukována chemicky, b) některým vlastnostem bílkoviny PML a regulaci genu, který tuto bílkovinu kóduje. Bílkovina PML a struktury, které v buňce vytváří - PML tělíška mají souvislost s buněčnou senescencí. Téma disertační práce je velmi významné. Buněčná senescence, kterou je možné považovat za genetický program navozující nevratnou zástavu buněčného dělení nastupuje u buněk po uplynutí jejich přirozené délky života nebo jako reakce na stres, poškození DNA či aktivaci onkogenů. Senescence patří k nepříliš dobře prozkoumaným biologickým jevům přes její nesporný význam pro normální i patologický vývoj tkání. Senescentní buňky ovlivňují složitým způsobem mikroprostředí tkáně, v níž se nacházejí a mohou mimo jiné přispět jak k potlačení tak i podpoře rozvoje nádoru. Hlavním mediátorem působení senescentních buněk jsou zřejmě látky, které tyto buňky secernují.

Základem práce je pět vědeckých publikací, na dvou z nich se Zora podílela rozhodujícím způsobem jako první autor. Všechny jsou to původní experimentální práce, publikované ve významných zahraničních časopisech. Zde prošly posouzením nezávislých expertů což je, vedle kvality školícího pracoviště, zárukou toho, že byly použity odpovídající experimentální postupy a bylo dosaženo kvalitních výsledků.

První a z hlediska disertační práce nejvýznamnější publikace, která byla vytvořena s přispěním kolegů z několika dalších laboratoří a publikovaná v časopise *Oncogene*, je zaměřena na analýzu exprese cytokinů a JAK/STAT signálu v buňkách několika linií (hlavně HeLa), v nichž byla senescence indukována pomocí bromodeoxyuridinu a distamycinu A. K této práci mám následující otázky:

Práce ukazuje, že působení BrdU + DMA, které navozuje senescenci, také silně aktivuje STAT1 a celou dráhu : interferon - STAT1 - interferonem stimulované geny. Inhibice této dráhy pomocí inhibitorů Janusových kináz ale neovlivnila nástup senescence.

- 1) Jaký význam připisuje autorka aktivaci zmíněné dráhy v použitém experimentálním uspořádání?
- 2) Jaký je význam secernovaných faktorů v použitém experimentálním uspořádání?
- 3) Jak působí BrdU+DMA na různé typy primárních buněk?

Další publikace obsahují výsledky získané při studiu asociace bílkoviny PML s jadérky a vliv inhibitorů deacetyláz histonů na syntézu proteinu PML a metodická práce zaměřená na nativní elektroforézu v polyakrylamidovém gelu. Práce připravovaná k publikaci se zabývá úlohou signálu JAK/STAT v regulaci exprese PML.

Podle mého názoru dokumentuje disertační práce autorčiny výzkumné schopnosti, experimentální zručnost a vytrvalost. Práce má dobrou úroveň po stránce experimentální, interpretační i formální. Experimenty jsou dobře provedeny a jejich interpretace je střizlivá. Schémata a obrázky mají úroveň, jsou dobře popsány a vysvětleny. Práce je napsaná dobrou angličtinou. I z hlediska literárního a grafického zpracování je velmi dobrá. To navíc dokumentuje autorčinu snahu a schopnost prezentovat výsledky na úrovni. Autoreferát má požadovaný informační obsah.



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

Podle mého názoru prokazuje předložená práce způsobilost kolegyně Zory Novákové 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.

V Praze 15. června 2010

Michal Dvořák
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.
e-mail: mdvorak@img.cas.cz