

Posudek na disertační práci Ing. Daniely Šimčíkové
„The role of glycolytic enzymes in the development of cancer and
metabolic disorders.“

Disertační práce Ing. Daniely Šimčíkové se zabývá aktuálním tématem role glykolytických enzymů (GCK, HK), zejména v klinickém kontextu GCK-MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) a nádorových onemocnění. Abnormality v glykolytické dráze jsou asociovány s řadou různých onemocnění, a poznání či predikce jejich aktivity je klíčová pro rozvoj úspěšné personalizované medicíny.

Práce je koncipována jako komentovaný soubor čtyř publikací, doplněný úvodem do problematiky, podrobnou metodickou částí a diskuzí. Soubor použité literatury zahrnuje 179 recentních a správně citovaných odkazů. Práce je psána plynou a čtivou angličtinou, s minimem překlepů a stylistických chyb.

Velmi silnou stránkou práce je portfolio bioinformatických a experimentálních metod, které je základem kvalitních publikací v mezioborových časopisech s náročným recenzním řízením (Scientific Reports, Biochimica et Biophysica Acta). **K vědecké kvalitě disertační práce nemám připomínky.**

K **formální stránce** práce mám několik připomínek. Úvod disertační práce by mohl být více zaostřený na obecný popis predikčních modelů a jejich algoritmů, spíše než např. na rozbor CRISPR/Cas9, který je v podstatě jen nástrojem využitým pouze pro velmi specifickou část celé práce. Popis predikčních modelů je až v rámci Materiálu a metod, přitom představuje v celém tématu prakticky to nejzajímavější. Čtenář by také ocenil zařazení schémat a ilustrací spojující stávající stav znalostí s novými poznatky, které autorčina práce přináší.

V disertační práci také není explicitně stanovena výchozí hypotéza (nebo globální cíl), a je spíše nahrazena popisem jednotlivých cílů práce. Součástí disertační práce by také měl být celkový přehled publikací, prezentací či posterů, které tvoří výstup Ph.D. studia.

Otázky k obhajobě

1. Uvažovala autorka o vytvoření vlastního predikčního modelu GCK-MODY? Bylo by možné využít například umělé neuronové sítě?
2. Autorka popisuje zajímavý posun v expresi izoform hexokináz HK1/HK2 u ovariálních nádorových linií ve srovnání s normální ovariální tkání.
 - a) Co považuje autorka za normální ovariální tkáň? Jaký je současný pohled na etiopatogenezi ovariálních nádorů?
 - b) Drtivá většina nejen ovariálních nádorových linií je běžně kultivována v bohatém médiu s vysokým obsahem glukózy, pyruvátu, L-glutaminu, atd. a především v normoxii.

Mohla by autorka v rámci obhajoby nastínit, jaký vliv mohou mít kultivační podmínky (koncentrace glukózy, metabolitů, pO₂) na kinetiku a případně nekanonické funkce izoform HK?
3. Doprovází knock-out hexokináz v autorčiném experimentálním schématu změna morfologie (EMT) nádorových buněk? Je známé, zda se liší aktivita hexokináz v pre-EMT a post-EMT buňkách?
4. Aktivace GCK v serózních ovariálních nádorech koreluje podle TCGA s nepříznivou prognózou pacientek. Tedy alespoň v subsetu pacientů, může být role GCK významná. Jakou teoretickou výhodu může nádorové buňce přinést přítomnost GCK?

Závěr

Disertační práce Ing. Daniely Šimčíkové předkládá nové originální vědecké poznatky v oblasti molekulární a buněčné biologie. Studentka prokázala tvůrčí schopnosti a její práce splnila požadavky kladené na disertační práci v daném oboru. **Doporučuji proto práci k obhajobě a udělení titulu Ph.D.**

V Brně 19.1.2020

RNDr. Petr Vaňhara, Ph.D.
Ústav histologie a embryologie
Lékařská fakulta MU