

Oponentský posudek na diplomovou práci

Jméno oponenta: doc. RNDr. Jan Brábek, PhD.

Datum: 18. 8. 2021

Autor: Bc. Michaela Vondráčková

Název práce: **Nádorový supresor NDRG1 a jeho ovlivnění chelátory železa**

Cílem diplomové práce bylo zhodnocení efektu mitochondriálně cíleného deferoxaminu (mitoDFO) a deferasiroxu (mitoDFX) na indukci NDRG1 v MCF7 buňkách rakoviny prsu a fibroblastech linie MRC5.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktech v českém a anglickém jazyce následuje literární přehled. V literárním přehledu autorka čtenáře úvodem seznamuje s chelátory železa, používanými v protinádorové terapii. Ve druhé kapitole popisuje úlohu železa v imunitní odpovědi. Následuje kapitola o proteinu NDRG1. Závěrečná kapitola se podrobně zabývá úlohou proteinu NDRG1 v nádorech. Přehled je čtivý a je z něj patrné, že se autorka důkladně seznámila s relevantní literaturou ke všem kapitolám. Následují Cíle práce.

V kapitole Materiál a metody jsou na 20 stranách přehledně popsány používané metody způsobem, umožňujícím použít metodickou část uvedené diplomové práce jako manuál pro provádění většiny uvedených experimentů.

Kapitola Výsledky začíná studiem vlivu chelátorů železa na expresi NDRG1. Následuje studium vlivu chelátorů železa na signalizaci, zprostředkovanou NDRG1. Další kapitoly se věnují přípravě buněk MCF7 bez proteinu NDRG1 a jejich charakterizaci, včetně reakce na chelátory železa.

Diskuse výsledků je velmi zdařilá, svědčí o schopnosti autorky kriticky hodnotit nejen výsledky svých experimentů, ale i současné poznatky ve své oblasti výzkumu. Závěry přehledně shrnují výsledky práce.

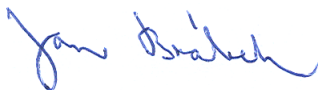
Výsledky autorky ukazují, že indukce proteinu NDRG1 nekoreluje s cytostatickou a cytotoxickou aktivitou jednotlivých chelátorů. Dále autorka zhodnotila efekt testovaných chelátorů na vybrané signálních dráhy (EGFR, NF- κ B a c-MET), které jsou ovlivněny NDRG1, a zjistila, že hladina fosforylace jaderného proteinu p-NF κ B na Ser536 byla snížena v MCF7 buňkách, zatímco v MRC5 fibroblastech došlo k poklesu EGFR a c-MET. Ve snaze lépe porozumět roli NDRG1 v nádorových buňkách zkonstruovala v linii MCF7 NDRG1 knockout klony a ukázala, že delece genu NDRG1 změnila fenotyp MCF7

buněk, nicméně nezměnila odpověď na působení testovaných chelátorů. Rovněž zjistila, že mitochondriálně cílené chelátory zvýšily procento pozitivních buněk na kalretikulín, což by mohlo ukazovat na možnost navození imunogenní buněčné smrti.

Ve své práci autorka využila velké množství metod molekulární a buněčné biologie, prokázala schopnost provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. **Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na diplomovou práci a navrhuji její přijetí.**

Práce je psána velmi dobrou angličtinou, po formální stránce ji považuji za velmi zdařilou a nemám k ní žádné formální připomínky.

Mám následující otázku ve vztahu k uvedeným plánům práce do budoucna: Jaké jsou v literatuře evidence pro úlohu NDRG1 v invazivitě a metastázování a jaké jsou navrhované mechanismy?



Podpis oponenta:

Jan Brábek