



Lékařská fakulta  
Univerzity Palackého  
v Olomouci

Ústav normální  
anatomie

### Posudek oponenta habilitační práce

*Pracoviště uchazeče:* Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

*Habilitační obor:* Lékařská biologie

*Uchazeč:* Mgr. Pavel Dvořák, Ph.D.

*Habilitační práce:* Faktory regulující expresi genů rodiny ABC transportních proteinů

*Oponent:* doc. RNDr. Petr Mlejnek, Ph.D.

*Pracoviště oponentu:* Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

Předkládaná práce je členěná obvyklým způsobem: na začátku jsou vytčeny cíle práce, následuje teoretický úvod do studované problematiky, použitý materiál a metody. Nejrozsáhlejší část práce tvoří komentované výsledky, dále závěr a seznam použité literatury.

Přestože předložená habilitační práce má název „Faktory regulující expresi genů rodiny ABC transportních proteinů“, této problematice se věnuje jen okrajově, a to jak v teoretickém úvodu, tak i ve výsledkové části.

Kapitola 2 popisující rodinu ABC membránových transportérů je zpracována nepromyšleně až zmatečně. Na začátku je velmi stručně popsána struktura ABC proteinů, následuje kapitola zabývající se strukturou ABC genů, kde je podrobněji popsáno všech sedm podrodin. Autorovi ovšem uniklo, že do této kapitoly zařadil mnoho informací týkajících se genových produktů-proteinů, jejich lokalizace a fyziologické funkce. Pak následuje část věnující se lokalizaci a funkci ABC transportérů. Čtenář tak dostane informace v nesprávném pořadí, na nesprávném místě, některé opakovaně a některé vůbec.

Kapitola 2 končí pasáží zabývající se vrozenými onemocněními spojenými s disfunkcí ABC proteinů. Proč si autor vybral pouze uvedené čtyři, a podle jakých kritérií postupoval, není zřejmé.

Kapitola 3 se zabývá vztahem mezi ABC transportéry a rezistencí buněk na léčiva. Tato kapitola je pojata neobvykle široce a autor se zde zabývá i dalšími mechanismy vzniku mnohočetné lékové rezistence (MDR) a dotýká se i rezistence na antibiotika. I zde bohužel chybí propracovaná struktura výkladu uvedené problematiky. Z uvedeného popisu není například zřejmá hierarchie mezi jednotlivými mechanismy rezistence. Čtenář se mimo jiné nedozví, jak je mechanismus rezistence zprostředkovaný ABC transportéry klinicky významný. Autor mylně spojuje vznik MDR i s ABC transportéry, u nichž je popsána rezistence na jednotlivá léčiva nebo na skupinu léčiv.

Celkově lze říct, že se autorovi napsání úvodní kapitoly příliš nepovedlo. Teoretický úvod mohl a měl odpovídat originálním výsledkům zařazeným do habilitační práce. Autor promarnil šanci propojit a konfrontovat originální výsledky své vědecké práce s poznatky ostatních badatelů. Proměnu v chápání role ABC transportérů v procesu lékové rezistence autor nezvládnul popsat. Mohl tak vysvětlit a podtrhnout význam, proč vznikly stěžejní práce habilitačního spisu (3 z 8 prací). V úvodu chybí pojednání o onkoproteinu KRAS, kterým se zabývají 2 z 8 prací, jež jsou součástí habilitační práce. Stejně tak kapitola zabývající se regulačními mechanismy, které ovlivňují expresi ABC transportérů, je velmi stručná a obecná a jen volně koresponduje s originálními výsledky.



Kapitola 4 popisující materiál a použité metody je více než stručná. Popis určité metody, který odkazuje na „zavedené postupy“ konkrétního pracoviště, je nešťastný. U použitých programů chybí jejich bližší specifikace. U odkazů na databáze by bylo vhodné uvést odkaz na příslušné webové stránky. Metoda delta-delta Ct je sice pracovníkům z oboru známá, nicméně asi ji nezná každý, a tak by bylo vhodné ji nějak vysvětlit. (její vysvětlení čtenář nenajde ani mezi zkratkami).

Výsledková část habilitační práce se svou kvalitou velmi silně odlišuje od ostatních částí v pozitivním slova smyslu a přináší celé spektrum cenných originálních výsledků. Vědecké jádro práce tvoří osm publikací ve velmi dobrých mezinárodních vědeckých časopisech se solidním impakt faktorem. Ve většině z nich je doktor Pavel Dvořák prvním autorem, a tak je jeho přínos nezpochybnitelný. Všechny práce zařazené do habilitačního spisu svědčí o vysoké profesionální odbornosti uchazeče. Doktor Pavel Dvořák v nich dokázal kombinaci cytogenetických, molekulárně biologických a bioinformatických metod řešit zatím ne zcela pochopené aspekty rezistence různých nádorů. Svoji vědeckou erudici a schopnost spolupracovat s dalšími laboratoři uchazeč prokázal v dalších deseti vědeckých publikacích zabývajících se převážně problematikou nádorových buněk.

Závěr práce je příliš obecný a citace nejsou vždy vhodně vybrány (např., Kachalaki et al., 2016).

Dotazy a komentáře oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Mohl by autor vysvětlit, jaké mechanismy rezistence se nejčastěji uplatňují v případě nádorové léčby tyrosin kinasovými inhibitory v klinické praxi?
2. Mohl by autor vyjmenovat nejčastější vrozená onemocnění spojená s disfunkcí ABC proteinů?
3. Autor by měl popsat úlohu RAS/KRAS onkoproteinu v nádorových buňkách a jeho eventuální vliv na nádorovou rezistenci.
4. V úvodu bohužel chybí detailnější pojednání o regulaci exprese ABC transportérů. Vzhledem k tomu, že si toto téma předkladatel habilitační práce zvolil jako stěžejní, je vhodné, aby toto téma hlouběji vysvětlil a pak konfrontoval vlastní výsledky s výsledky ostatních autorů.
5. U třetího příspěvku by mě zajímalo, jak bylo zajištěno, že RNA byla izolována pouze z nádorových buněk? Detailní metodický popis totiž chybí i v původní práci.

Závěr:

I přes výše uvedené nedostatky předložený spis odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na habilitační práci podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.), a proto doporučuji její přijetí jako podklad pro habilitační řízení a na jejím základě pak doporučuji jmenování uchazeče docentem v oboru lékařská biologie.

V Olomouci, 14. 10. 2020