

Posudek na doktorskou disertační práci

Název práce: Mechanisms of replicative, drug- and oncogene-induced cellular senescence

Doktorand: Mgr. Martin Košar

Školící pracoviště: Ústav molekulární genetiky AVCR

Školitel: Prof. Jiří Bártek, M.D., C.Sc. Dr.h.c.

Školitel specialista: Zdeněk Hodný, M.D., Ph.D.

Oponent: Prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc.

Laboratoř růstových regulátorů

Univerzita Palackého & Ústav experimentální botaniky AVČR

Šlechtitelů 11

783 71 Olomouc

Předložená disertační práce se zabývá studiem molekulárních mechanismů senescence v normálních a v nádorových buňkách. Buněčná senescence je charakteristická permanentní zástavou buněčného cyklu, která zabraňuje proliferaci poškozených buněk. Jedná se o významný mechanismus suprese proliferace, jehož inaktivace vede k rozvoji nádorového bujení. Senescence se se hlavně podílí na stárnutí buněk a tkání organismů. Porozumění příčinám a důsledkům senescence může proto poskytnout důležité informace o molekulárních mechanismech vzniku nádorového bujení i stárnutí organismu, což může přispět i k nalezení nových terapeutických přístupů. Disertace je klasicky členěna a je vynikající a bez vážných chyb. Jako pedagog bych uvítal nějaká schémata a obrázky. Zejména laikům v této problematice mohou významně napomoci k pochopení velmi komplikovaných mechanismů senescence a tumorigeneze. V disertacích se praxe schémat a obrázků hodnotí velmi pozitivně a to zejména proto, že disertace slouží i jako studijní materiál pro další studenty. Trochu jsem tápal rovněž ve zkratkách? Anglická část je napsána nadprůměrnou vědeckou angličtinou. Svědčí samozřejmě i o kvalitě školícího pracoviště. O prestiži výsledků a kvalitě je nemožné pochybovat a rovněž úroveň prezentace výsledků a jejich vyhodnocení je na samém vrcholu kvality. Kéž by disertací podobného typu bylo více.

V první části disertační práce (1. publikace) byl studován vztah mezi dvěma tumor-suprimujícími signálními dráhami (DDR a ARF) v odpovědi na aktivaci onkogenu. S využitím několika myších modelů, klinických vzorků a buněčných kultur bylo prokázáno, že k aktivaci signální dráhy ARF dochází v pozdějším stádiu vývoje nádoru než k aktivaci dráhy

DDR. Pro spuštění ARF signalizace je navíc zapotřebí vyšší hladiny onkogenního stresu než pro aktivaci DDR. ARF tedy představuje pozdní a komplementární bariéru nádorové suprese.

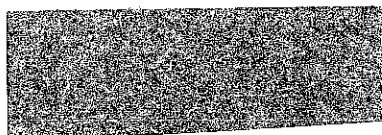
V druhé části této dizertační práce byla studována universalita změn chromatinu u různých typů senescence. Bylo zjištěno, že některé typy buněčné senescence nejsou doprovázeny změnami chromatinu.

Dále byla studována cytokinová exprese a signalizace v nádorových buňkách, které byly vystaveny účinku různých genotoxických látek. Získaná data ukazují, že senescentní buňky sekretují široké spektrum cytokinů a trvale aktivují JAK/STAT signální dráhu. Tato cytokinová signalizace má autokrinní/parakrinní efekt na genovou expresi, což je relevantní vzhledem k chemoterapii používané při léčbě nádorů.

Poslední práce poskytuje nový pohled na regulaci nádorového supresoru PML v chemicky indukované senescenci. Ze získaných výsledků je zřejmé, že regulace transkripce PML je nezávislá na dráze p53 a je kontrolována signální dráhou JAK/STAT prostřednictvím vazby transkripčního faktoru STAT na element ISRE. Druhá část práce je pak zaměřena na proteiny rozpoznávající poškozenou DNA, zejména Msh2/Msh6.

Závěrem bych chtěl konstatovat, že výsledky práce jsou více než zajímavé a zejména opublikované v zahraničních časopisech. Tím je pozice oponent velmi výrazně usnadněna, neboť všechny publikace prošly náročným oponentním řízením. Autor disertace je autor jedné z prací a dále spoluautorem dalších 3 publikací ve velmi kvalitních časopisech. Jedná se jednu z mála disertací napsaných velmi kvalitní angličtinou. Z hlediska vědeckého splňuje disertace základní kriteria kladená na tento typ prací ve smyslu zákona 111/1998 Sb., a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Olomouci, dne 6. 3. 2014



Prof. Miroslav Strnad