

OPONENTSKÝ POSUDEK

„Studium epitelově mezenchymových interakcí v nádorech vycházejících z dlaždicových epitelů .“

(Disertační práce MUDr Ondřeje Kodeta)

Badatelé z oboru experimentální onkologie, molekulární medicíny, biologové, biochemici, patologové a jiní nehledí na solidní nádory jen jako na klony nádorových buněk, ale berou v úvahu nádorové stroma, tj. všechny netransformované komponenty v sousedství nádorových buněk jako jsou fibroblasty, myofibroblasty, normální epitelové buňky, myoepitelové buňky, mesenchymové kmenové buňky, adipocyty, endotheliální a perivaskulární buňky, buňky derivované z kostní dřeně a buňky imunitního systému , jakož i komponenty extracelulární matrix.

Speciální pozornost přitahují CAFs (cancer-associated fibroblasts), které mají schopnost stimulovat proliferaci nádorových buněk, angiogenesi, indukovat zánět i metastasování. CAF specifické proteiny mohou sloužit jako prognostické markery i jako terče protinádorové terapie. Hitem je i studium epitelově-mesenchymového přechodu, diferenciačního procesu, který nastává během normálního vývoje a při hojení ran, a který může být zneužit nádorovými buňkami pro získání migrační schopnosti.

Do této překotně se vyvíjející „vědecké krajiny“ zapadá i recensovaná disertační práce MUDr O. Kodeta, složená ze 102 stran textu vyztuženého 307 citacemi a korunovaná vevázáním 7 vědeckých článků (6 vytištěných či přijatých do tisku) a 1 práce ve formě primárního rukopisu.

Uchazeč důsledně člení cíle, výsledky, diskusi i závěry spisu do 4 tematických směrů: 1) Glykobiologie nádorů - jmenovitě srovnávání jaderné exprese galektinů a jejich vazebných míst v interfazických a mitotických buňkách CAF izolovaných z dlaždicobuněčného karcinomu, buňkách karcinomu faryngu (linie FaDu) a v buňkách melanomu (linie A2058); 2) Studium role CAFs na indukci kmenového fenotypu nádorových buněk FADu na modelu *in vitro*; 3) Charakterisace nádorového mikroprostředí melanomu – zejména sledování změn diferenciace nádorových melanocytů vlivem CAFs z melanomu a kondiciovaných médií a ovlivnění diferenciačního stupně normálních keratinocytů v melanomu *in vivo* a pomocí nádorových melanocytů *in vitro*. 4) Hledání odpovědi na otázku, zda interaktivní schopnosti CAFs jsou nádorově specifické nebo zda mají obecný charakter.

Kvalitu dosažených výsledků potvrdili již před oponentem recensenti přiložených prací tím, že je přijali do tisku. Připojit velestručný výcuc výsledků pokládám proto za zbytečné.

Chtěl bych jen zdůraznit několik bodů: 1) Výzkumné zaměření dr Kodeta je supermoderní – dle PubMedu jen v r.2014 se zatím objevilo na 10 prací majících bezprostřední vztah k recensované disertaci s důrazem na molekulární podstatu popisovaných buněčných interakcí; 2) V práci jsou použity techniky na úrovni současnosti – nejen cytochemie a imunohistochemie, nýbrž i mikročipová analýsa, RT-PCR i proteomický přístup. 3) Autor sám správně vyzdvihuje potenciál získaných poznatků pro klinické využití v rozvoji cílené a individualisované terapie nádorů. 4) Dodávám, že disertační práce má i náboj noetický – dosažené výsledky podporují koncepci chápání nádorů jako abnormálních orgánů.

Současná vědecká práce je typicky týmovou záležitostí. Šest vytištěných příložených prací má 6-12 autorů, přičemž 2krát je dr Kodet prvním autorem. V této situaci není pro oponenta snadné, aby se vyjádřil, jakým podílem přispěl uchazeč ke zdaru děl. Rád konstatuji, že dr Kodet upřímně přiznává na str.56-57 nemalou roli spolupracovníků. Vezmu-li v úvahu navíc opakované ocenění vědecké činnosti dr Kodeta (autoreferát str.20) i vedení studentské vědecké práce (str.77), mohu prohlásit, že je vyzrálou vědeckou osobností.

K disertační práci **nemám žádné zásadní kritické připomínky**.

Nemohu si však odpustit několik poznámek:

- 1) Zastávám fundamentalistické stanovisko, že cituji-li odkaz na nějaký pojem nebo zásadní objev, má být citována práce objevitelů, „otců myšlenky“, nikoli použita náhodná citace z pozdější literatury. Tento nešvar běžný v USA pokládám pro gentlemanskou Evropu vyznávající tradice za nepřipustný. Pokud jde tedy např. o epidermální melaninovou jednotku (str.6) je správná citace Fitzpatrick T.B., Breathnach A.S. (1963): Das epidermale Melanin-Einheit System. *Dermatol. Wochenschr.* 147: 481-489. A nikoliv Haas a Herlyn (2005), kteří se na objevu vůbec nepodíleli!
- 2) U citace Busam JK (2010) – str.80- chybí název článku. Bližší ohledání však ukázalo, že celá tato citace je vachrlatá. Časopis Dermatopathology začalo nakladatelství Karger vydávat teprve

v roce 2014 a stránky 465 dosud nebylo dosaženo; Am. J. Dermatopathol. v roce 2010 dosáhl již svazku 32. Pokud by se mělo jednat o monografii/knihu, chybí vydavatel.

- 3) Jako milovník pigmentových buněk nemohu ponechat bez povšimnutí větu „ Biologické funkce CAFs v melanomu nebyla v literatuře doposud věnována taková pozornost jako v případě jiných nádorů“ (str.74). Doznávám, že nevím přesně, kolik existuje článků z oblasti jiných nádorů, vím ale, že existuje řada článků věnovaných CAFs v melanomu, které nejsou v disertační práci ani v příložených publikacích uvedeny.
- 4) Je chvályhodné, že uchazeč, jak uvádí, se řídí po jazykové stránce doporučením Ústavu pro jazyk český AV ČR. O to nečekanější je hanobení lahodnosti českého jazyka používáním výrazů jako je např. temporospeciální porovnání (str.60). Specificita (str.55) je termín anglický, nikoliv český.

S odvoláním na svrchu provedený rozbor předložené kandidátské disertace **konstatuji, že recenzovaná práce je** (vzdor dílčím výtkám) **znamenitá a jednoznačně prokazuje předpoklady MUDr Ondřeje Kodeta k samostatné tvořivé vědecké práci, a tím i k udělení titulu Ph.D. za jménem. Proto doporučuji dále v tomto smyslu konat.**

13.9. 2014


Prof MUDr Jan Borovanský CSc, FTI
Ústav biochemie a experimentální onkologie 1.LF UK Praha