

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

RNDr. Petr Vaňhara, Ph.D.

Tissue plasticity in cancer, stress and aging

Prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

I.ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Habilitační práce RNDr. Petra Vaňhary, Ph.D. je předkládána ve formě komentovaného souboru 18 publikovaných prací, z toho 11 původních prací, 5 přehledových prací a 2 kapitol v monografiích. Uchazeč je prvním či korespondujícím autorem 11 těchto prací, na ostatních se podílel spoluautorsky. Všechny prezentované původní i přehledové práce byly publikovány v recenzovaných časopisech s impact faktorem. Práce má celkem 282 stran textu a jeho součástí jsou přiložené komentované publikované práce. Práce je psána anglicky, po formální i jazykové stránce je práce na velmi vysoké úrovni.

Habilitační práce s titulem „Tissue plasticity in cancer, stress and aging“ sleduje dvě výzkumné osy, jednak se zabývá výzkumem molekulárních faktorů uplatňujících se v morfoloické a funkční odpovědi epitelových buněk v reakci na buněčný stres, při vzniku nádorů a během stárnutí, jednak se zabývá vývojem technik pro typizaci buněčných a tkáňových vzorků na bázi hmotnostní spektrometrie a analýzy dat prostřednictvím umělých neuronových sítí.

Habilitační práce pracuje se širokým spektrem metodických přístupů od morfoloických vyšetření, práci s buněčnými liniemi, přes přístupy imunohistochemické a imunocytochemické, podrobnou molekulární charakterizaci buněčných fenotypů až po využití zvířecích modelů. Pracuje s metodou MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) hmotnostní spektrometrie ve spojení s umělou inteligencí, rozvíjí metody umělých neuronových sítí pro analýzu dat. Metodice je v prezentovaných pracích věnována velká pozornost, popis metodiky je součástí všech prezentovaných původních prací. Při výčtu buněčných linií studovaných karcinomů by byla žádoucí specifikace konkrétních nádorových typů, ze kterých jsou příslušné buněčné linie derivovány. Současně je ve výčtu analyzovaných buněčných linií ovariálních karcinomů v úvodní práci uvedena zjevně omylem linie MIA PaCa-2, tj. buněčná linie pankreatického karcinomu, jak je později uvedeno.

Výsledky prezentované v habilitační práci představují řadu prioritních zjištění:

- Bylo zjištěno, že morfoloogie ovariálního povrchového epitelu se v průběhu replikativní senescence *in vitro* posouvá směrem k mesenchymálnímu fenotypu a vykazuje na ultrastrukturální úrovni abnormality zejména endoplazmatického retikula (ER). V rámci stresové reakce ER se zvyšuje náchylnost k buněčné senescenci a morfoloickým změnám.
- TUSC3 (tumor suppressor candidate 3) gen představuje tumor supresorový gen, jehož produkt je integrálním proteinem ER a přímo ovlivňuje N-glykosylaci. Downregulace TUSC3 zmírněním stresu ER zvyšuje proliferaci a migraci nádorových buněk karcinomů ovaria a prostaty *in vitro*. Ztráta TUSC3 je v myších modelech asociována s agresivním fenotypem nádorů, downregulace TUSC3 koreluje s vyšším gradem karcinomů ovaria a prostaty,

hypermetylace TUSC3 je prediktorem horšího prognózy pacientek s ovariálním karcinomem, je asociována s kratším celkovým přežitím i přežitím bez progresu.

– Hmotnostní spektrometrie ve spojení s umělou inteligencí umožňuje charakterizaci buněk a tkání včetně kvantitativního posouzení heterogenity studovaných vzorků.

Získané výsledky s řadou prioritních zjištění významně rozšiřují zejména poznání o roli endoplazmatického retikula v nádorové transformaci a epiteliální-mesenchymální přeměně a o významu TUSC3 v karcinomech ovaria a prostaty, včetně prognostického významu. Typizace buněčných a tkáňových vzorků pomocí hmotnostní spektrometrie nese potenciál praktického využití.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. V práci prezentujete výsledky vyšetření exprese mRNA a hypermetylace promotoru *TUSC3* na souboru ovariálních karcinomů. Pro praktickou využitelnost tohoto potenciálního prognostického markeru by bylo vhodné i vyšetření exprese *TUSC3* imunohistochemicky přímo ve tkáňových řezech nádorů zpracovaných standardně formolparafinovou technikou a vyhodnocení klinicko-patologických korelací. Bylo provedeno i imunohistochemické vyšetření exprese *TUSC3* ve tkáňových řezech příslušných nádorů? Máte výsledky vlastní či jiných autorů, které hodnotí klinicko-patologické korelace imunohistochemicky detekované exprese *TUSC3* v ovariálních karcinomech či nádorech jiných primárních lokalizací?
2. Serózní karcinomy ovaria zahrnují dvě distinktní jednotky, low grade a high grade serózní karcinomy, vznikající odlišnými cestami onkogeneze, v důsledku odlišných genetických alterací, s inaktivací p53 v téměř všech high grade serózních karcinomech. Serózní karcinomy představují většinu ve vašich studovaných souborech ovariálních karcinomů. Byly ve vašich souborech zastoupeny obě skupiny serózních karcinomů, resp. jaký byl ve vašich souborech podíl high grade versus low grade serózních karcinomů a byla provedena analýza exprese p53 při zařazení do příslušné skupiny?

Závěr

Habilitační práce RNDr. Petra Vaňhary, Ph.D., „Tissue plasticity in cancer, stress and aging“, **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Anatomie, histologie a embryologie.

Brno dne 10.6.2019

 podpis