

## Posudek oponenta habilitační práce

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Masarykova univerzita</b> | Přírodovědecká  |
| <b>Fakulta</b>               | Molekulární biologie a genetika   |
| <b>Obor řízení</b>           | <b>RNDr. Jakub Neradil, Ph.D.</b>   |
| <b>Uchazeč</b>               | Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta MU  |
| <b>Pracoviště uchazeče</b>   | <i>Molekulární podstata nových terapeutických přístupů v léčbě solidních nádorů dětského věku</i> |
| <b>Habilitační práce</b>     |   |
| <b>Oponent</b>               | doc. RNDr. Eva Bártořová, Ph.D.   |
| <b>Pracoviště oponenta</b>   | Biofyzikální ústav AV ČR, Královopolská 135, Brno   |

Habilitační práce představuje komentovaný soubor 19 publikací, z nichž převážná většina pochází z posledních 5 let. Výsledky práce kolektivu autorů jsou začleněny do kontextu dalších publikovaných poznatků, které se týkají problematiky nádorů dětského věku se zaměřením na mechanismy účinku metotrexátu a kyseliny retinové. Práce představuje rozsáhlou rešerši možností protinádorové terapie u dětských pacientů. V jednotlivých částech autor seznamuje čtenáře s konvenční terapií – zejména metotrexátem a jeho účinky, dále diferenciací terapií, cílenou biologickou léčbou a nakonec autor poskytuje informaci o biologii nádorových kmenových buněk, jejichž charakterizace a detailní poznání by mohlo v budoucnu přispět k více cílené protinádorové léčbě. Jednotlivé kapitoly jsou přehledně uspořádány. Zajímavé jsou i výsledky týkající se účinků metotrexátu na metylaci DNA a na post-translační modifikace jednak histonů, tak i nádorového supresoru p53. Na konci každé části jsou pak uvedeny vlastní články vztahující se k danému tématu. V práci mi avšak chybí celkové shrnutí výsledků, které vyplývají pouze z experimentální činnosti autora práce; závěry práce jsou napsány příliš obecně.

Z celkového pohledu je však dílo zdařilé a výsledky práce autora přispívají nejen k pochopení buněčných a molekulárních mechanismů vzniku a vývoje sledovaných nádorových onemocnění, ale mají i významný přesah do oblasti klinických aplikací při optimalizaci diagnózy, prognózy a zejména i terapii těchto onemocnění. Jedná se zejména o perspektivní přístup, tzv. personalizovanou terapii, která na základě odhalení konkrétních detailních biologických mechanismů vzniku a rozvoje nádorů umožňuje zvýšení efektivity a snížení toxicity léčby. S tím souvisí rovněž vývoj nových slibných léčiv pro cílenou terapii nádorů dětského i dospělého věku, většinou v kombinaci s konvenční chemoterapií nebo radioterapií.

Celkový dojem z celé práce je dobrý, nejde sice o rešerši prací publikovaných výhradně na základě experimentální činnosti autora habilitační práce, ale jde o výsledky celého výzkumného týmu, jejímž členem dr. Neradil bezesporu je. Vzhledem k tomu, že jde z velké části o analýzy prováděné ve spolupráce s klinickými pracovišti, týmová práce je v tomto směru na prvním místě. Celkově hodnotím práci kladně, scientometrické parametry navrhovatele odpovídají požadavkům kladeným na práce tohoto typu, tudíž práci doporučuji k obhajobě.

### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

K práci nemám žádné závažné připomínky a následující dotazy jsou spíše podnětem k odborné diskusi.

- Zvýšená aktivita COX-2 a produkce specifických prostaglandinů může hrát roli v inhibici apoptózy, např. u nádorů tlustého střeva. Co je známo o úloze této dráhy v diferenciaci zejména u neurogenických nádorů či sarkomů?
- Co si autor myslí o heterogenitě nádorů, jaké informace poskytuje odborná literatura v oblasti cytogenetických nálezů, či sekvenačních analýz.
- Které třídy histon deacetyláz jsou přímo ovlivněny účinky metotrexátu, a jak se tento inhibiční efekt projevuje v acetylaci nejenom celkového histonu H3 (jak je uvedeno v práci), ale i na úrovni různých lyzinových reziduí histonů H3 nebo H4.
- Pokud je protein p53 acetylován po ovlivnění buněk metotrexátem, jaké změny v jeho hladinách mohou nastat, a jaké rozdíly v acetylačních profilech p53 mohou nastat u nádorových buněk s různými mutacemi v genu TP53? Zda je něco bližšího známo v literatuře.

### **Závěr**

Habilitační práce Jakuba Neradila “Molekulární podstata nových terapeutických přístupů v léčbě solidních nádorů dětského věku” *splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Molekulární biologie a genetiky.

V Brně dne 22. 9. 2017

**Posudek oponenta habilitační práce (anotace)**  
*Molekulární podstata nových terapeutických přístupů  
v léčbě solidních nádorů dětského věku*  
**RNDr. Jakub Neradil, Ph.D.**  
(Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta MU)

Předložená habilitační práce představuje komentovaný soubor 19 publikací, jejichž plné znění je uvedeno v příloze práce. Literární dílo shrnuje výsledky několikaletého výzkumu spolupracujících pracovišť s úzkou vazbou na klinickou praxi. Výzkum je převážně zaměřený na mechanismy rozvoje nádorů a dále protinádorovou terapii u nádorů dětského věku. Čtyři hlavní tématické kapitoly s doplňujícími obrázky a schémata jsou přehledně uspořádány. Vznikl tak téměř učebnicový text, kde je čtenář obeznámen s historií i nejnovějšími poznatky působení, mechanismů i využití některých typů konvenční, diferenciační i cílené biologické terapie a dále s problematikou kmenových nádorových buněk. Jsou zde zahrnuty i výsledky vlastního výzkumu s odkazem na konkrétní přiložené odborné články. Z práce vyplývá autorova velmi dobrá orientace v dané problematice, znalost aktuálních trendů i jeho podstatný příspěvek k uvedeným výsledkům. Uvedené poznatky přispívají nejen k pochopení buněčných a molekulárních mechanismů vzniku a vývoje sledovaných nádorových onemocnění, ale mají významný přesah do oblasti klinických aplikací při optimalizaci diagnózy, prognózy a zejména terapii těchto onemocnění. Výsledky práce jsou originální a snesou mezinárodní srovnání.

Habilitační práce Jakuba Neradila “Molekulární podstata nových terapeutických přístupů v léčbě solidních nádorů dětského věku” *splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Molekulární biologie a genetika a z toho důvodu práci doporučuji k obhajobě.

V Brně dne 22. 9. 2017