



Oponentský posudek habilitační práce

Mgr. Martin Mistrík, Ph.D.

Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

Targeting genotoxic and proteotoxic cellular stress pathways in cancer

Olomouc, leden 2025

Předložená habilitační práce Mgr. Martina Mistríka, Ph.D. nazvaná „Targeting genotoxic and proteotoxic cellular stress pathways in cancer“ má formu uceleného a vědecky vysoce hodnotného souboru 15 publikovaných výsledků, které byly zveřejněny v letech 2009-2023.

Většina prací byla publikována v časopisech s vysokým impakt faktorem, několik z nich pak v nejprestižnějších časopisech, jako Nature, Nature Communications a Oncogene. Z celkového počtu 15 publikací je Dr. M. Mistrík 14 x hlavním autorem; z toho 4 x prvním autorem (u práce v Nature sdílí první autorství), 10 x je korespondujícím, resp. senior autorem, resp. sdílí korespondující autorství. Publikace jsou vesměs zaměřeny na buněčné odpovědi na genotoxický a proteotoxický stres, terapeutické možnosti v oblasti nádorových onemocnění a na metodologické inovace.

Samotný komentář k souboru publikací má 45 stran, včetně 14 obrázků, a je zaměřen na dvě vzájemně propojené oblasti: buněčné reakce na genotoxický a proteotoxický stres v kontextu nádorové biologie a možnosti jejich terapeutického zacílení. Komentář je tematicky soudržný, koncepčně promyšlený a opřený o původní výsledky. Ze 14 zmíněných obrázků je většina původních, jen několik z nich je převzatých z literatury, což je řádně specifikováno.

Význam výsledků a jejich přínos pro rozvoj vědního oboru:

Práce významně rozšiřuje poznání o tom, jak nádorové buňky zvládají (a selhávají v) udržování homeostázy genomu i proteomu. Zvláštní důraz je kladen na koncept duální zranitelnosti: ukazuje, že nádorové buňky často trpí současně zvýšeným proteotoxickým a genotoxickým stresem, a že tyto procesy jsou nejen souběžné, ale vzájemně funkčně propojené. Tato propojenost je originálním motivem celé habilitační práce. Světovou kapacitou v této oblasti výzkumu je prof. Jiří Bártek,



nejcitovanější český vědec v oblasti biologických a medicínských věd, a habilitant Dr. Mistrík je jeho žákem. Prof. Bártek je seniorní a korespondující autor 9 předložených publikací, nutno však podotknout, že ve většině případů Dr. Mistrík sdílí korespondující autorství s prof. Bártkem, což svědčí o zásadním podílu Dr. Mistríka na výzkumu nejen experimentálním, ale i intelektuálním.

Zvláštní pozornost je věnována z hlediska koncepčnosti nejdůležitějším experimentálním studiím (publikace v Nature, Oncogene, Molecular Oncology ad.), ve kterých autoři (se zásadním podílem habilitanta) prokázali mechanismy protinádorové účinnosti zavedeného léku na léčbu alkoholismu, disulfiramu. Ukázali, že to jsou některé metabolity disulfiramu, které v kombinaci se suplementací ionty mědi mají protinádorové účinky, a že cílovou molekulou na nádorových buňkách, jejíž zacílení je zodpovědné za toxické účinky disulfiramu, není aldehyddehydrogenáza, ale NPL4, kofaktor p97/VCP segregázy.

Konkrétně jsou to zcela nové poznatky o účincích CuET (komplex diethyldithiokarbamátu s mědí), jež vzniká v těle jako metabolit disulfiramu, a jeho schopnosti inaktivovat p97/NPL4 dráhu. To vede k tvorbě proteinových depozit a akumulaci nedegradovaných proteinů s významným toxickým efektem, preferenčně u nádorových buněk, u kterých jsou proteostatické mechanismy zpravidla přetíženy, a/nebo funkčně poškozeny (tento efekt je využíván i u klinicky užívaných inhibitorů proteazomu).

Z hlediska genotoxického stresu práce ukazuje, jak interference s proteostázou (zejména deplece volného ubikvitinu) negativně ovlivňuje dráhy opravy DNA, zejména ATR/CHK1 signalizaci a homologní rekombinaci. Autor elegantně ukazuje, že proteotoxický stres zesiluje poškození DNA – a že společný zásah do obou drah může vést ke synergickému terapeutickému účinku.

Aktuálnost tématu a význam pro současný výzkum:

Oblast výzkumu odpovědi na poškozenou DNA, proteotoxického stresu a jejich terapeutického zacílení patří k nejdynamičtější se rozvíjejícím oblastem současné onkologie a buněčné biologie. Je obrovským přínosem prof. Bártka, že stál řadu let v čele týmu na ÚMTM LF UP, a rozvinul tento směr výzkumu na LF UP na nejvyšší světové úrovni. Z této skutečnosti profituje i práce Dr. Mistríka.



Dr. Mistrík prezentuje vesměs vysoce aktuální data, včetně iniciace klinického hodnocení disulfiramu s doplňkovým podáváním mědi, a reflektuje i současné trendy v personalizaci léčby. Autor rovněž reaguje na aktuální klinické fenomény, jako je užívání kanabinoidů onkologickými pacienty, a ukazuje na potenciální riziko jejich souběžného užívání s některými protinádorovými léky. V tomto smyslu výzkum Dr. Mistríka do značné míry překlenuje propast mezi základním výzkumem a aplikací v klinické praxi.

Metodologická úroveň a zpracování tématu:

Metodologické zvládnutí tématu je výjimečné. Autor nejen aplikuje, ale také vyvíjí unikátní, technologicky pokročilé metodické přístupy, které přinášejí zcela nové možnosti studia buněčných stresových drah. I v tomto ohledu je práce habilitanta průkopnická a má vysoký aplikační potenciál. Celkově je práce odborně přesná, experimentálně důsledná a přehledně zpracovaná. Uchazeč prokazuje hluboké porozumění oboru, schopnost originální vědecké práce i metodologického rozvoje.

Otázky oponenta:

1. V práci je popisováno funkční propojení mezi proteotoxickým a genotoxickým stresem. Jak by mohla vypadat optimální kombinovaná léčba, která tyto dvě zranitelnosti cíleně využije u konkrétního typu nádoru?
2. Vaše metodika lokalizovaného tepelného poškození proteinů je unikátní. Vidíte možnost jejího využití i mimo oblast onkologie, například v neurodegenerativních onemocněních nebo studiu stárnutí?
3. Disulfiram (a CuET) v současné době prochází klinickými testy u nádorů, jak je možné dohledat na ClinicalTrials.gov, včetně klinických studií u žen s metastatickým ca prsu, u refrakterních jaterních tumorů, pankreatických nádorů atd. Můžete shrnout dosavadní (předběžné) výsledky alespoň některých z těchto klinických studií? Samozřejmě v případě, že vám jsou předběžné výsledky



dostupné, což předpokládám alespoň u klinických zkoušek, které organizuje (resp. spoluorganizuje) ÚMTM.

Závěr:

Předložená habilitační práce splňuje plně nároky na tento stupeň vědecké kvalifikace. Práci doporučuji přijmout v rámci habilitačního řízení jako podklad k její obhajobě. Vědecký i klinický přínos práce je mimořádný. Práce má logickou stavbu, je přehledná a má excelentní úroveň zpracování. Uchazeč prokazuje hluboké porozumění oboru, schopnost originální vědecké práce i metodologického rozvoje. Svým rozsahem a obsahem odpovídá podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb., ve znění pozdějších předpisů) nárokům kladeným na habilitační práci. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent Mgr. Martinu Mistríkovi, Ph.D., pro obor Molekulární a buněčná biologie.

V Olomouci 3. 7. 2025

Doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D.
Ústav biologie LF UP
Olomouc