

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Univerzita Palackého v Olomouci

Uchazeč

Mgr. Martin Mistrík, Ph.D.

Habilitační práce

Targeting genotoxic and proteotoxic cellular stress pathways in cancer

Oponent

doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D.

Pracoviště opONENTA

Biologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Předložená habilitační práce se zabývá studiem genotoxického a proteotoxického stresu, konkrétně stresovou odpovědí buněk na poškození DNA a její opravu. Práce je zpracována ve formě komentovaného souboru prací o délce 37 stran textu logicky členěných na kapitoly pojednávající o i) významu stresu v biologii nádorových onemocnění, ii) moderních přístupech a nástrojích pro jeho studium a nakonec o iii) specifických účincích dithiokarbamátů na buněčné stresové signalizace. Celá práce je nakonec vhodně shrnuta v části „Summary“; je v ní citováno 80 relevantních a převážně recentních zdrojů. Po formální stránce práce splňuje požadavky na tento typ práce obecně kladené.

Příspěvek autora k dané problematice je založen na 15 odborných publikacích uveřejněných v časopisech s impakt faktorem, což je jistě nadstandardní počet. Předložená habilitační práce tedy dobře odráží vědecko-výzkumnou kariéru autora a jasně deklaruje jeho dlouhodobé zaměření na studium buněčného stresu u nádorových onemocnění. Je nepochybné, že se autor v této problematice dobře orientuje.

Přínos pro rozvoj vědního oboru a originalita řešení

Z pohledu genotoxického stresu je habilitační práce pozoruhodná zejména tím, jak detailně analyzuje reakce nádorových buněk na poruchy DNA replikace, vznik replikačního stresu a jeho důsledky pro genomovou stabilitu. Autor věnuje pozornost mimo jiné i tzv. „common fragile sites“. Jedná se o evolučně konzervované oblasti v genomu, jejichž poškození často indukuje výraznou genomovou nestabilitu. Zde se autor podílel například na identifikaci XPC proteinu jako nového hráče v udržování stability těchto oblastí.

V oblasti buněčné odpovědi na poškození DNA autor systematicky analyzuje, jak selhání v této odpovědi, vede k poškození replikace a dále k apoptóze nebo buněčné senescenci. Zcela inovativní je zjištění, že tyto poruchy nemusí být způsobeny přímo genotoxickými faktory, ale mohou vzniknout i nepřímo v důsledku narušené proteostázy.

Originalita práce do značné míry spočívá právě v propojení dvou, dosud často oddělených, oblastí výzkumu. Tento koncept tak přináší nový pohled na nádorovou zranitelnost zejména v kontextu syntetické letality.

Aktuálnost tématu a metodologická úroveň

Výzkum buněčných drah zapojených do údržby genomu a proteomu představuje jednu z nejprogresivnějších oblastí současné experimentální onkologie. Práce dr. Mistríka reflektuje tuto aktuálnost detailními mechanistickými vhledy do molekulární podstaty těchto drah. Důležitý je však i translační rozměr jeho výzkumu, kdy se například věnuje využití léku Antabus (disulfiram), původně vyvinutého pro léčbu alkoholové závislosti, v onkologii. Zajímavým zjištěním bylo, že disulfiram má výjimečnou schopnost souběžně cílit jak proteostatické procesy, tak i replikaci genomu. Z hlediska klinické relevance je důležité, že tato práce obsahuje i epidemiologická data, která podporují protinádorový účinek disulfiramu u onkologických pacientů.

Z experimentálního hlediska se rovněž jedná o velmi zajímavý a přínosný soubor, přičemž autor využívá celou řadu moderních „state-of-the-art“ metod. V tomto ohledu dokonce publikoval několik metodicky zaměřených prací, jako je například analýza poškození DNA buněk v reálném čase; optimalizace detekce velmi nízkých dávek DNA poškození; nebo metodiku indukce cíleného termálního poškození proteinů na subbuněčné úrovni.

Závěr

Habilitační práce odpovídá svým rozsahem a obsahem podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.) a podle článku 3 odstavce 7b Řádu habilitačního řízení a řízení ke jmenování profesorem na Univerzitě Palackého v Olomouci (hlavní norma UP č. A2-2017) nárokům kladeným na habilitační práci.

Na jejím základě **doporučuji jmenování Mgr. Martina Mistríka, Ph.D. docentem v oboru Molekulární a buněčné biologie.**

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

V případě léku Antabus autor zjistil, že jeho protinádorové působení je podmíněno jeho metabolizací na látku CuET. Nebylo by možné a vlastně i v mnoha ohledech lepší, používat přímo tuto látku jako protinádorový lék?

Unikátní metoda termálního poškození proteinů uvnitř buněk je zajímavá metodicky. Jedná se však o velmi umělý a nefyziologický přístup. Mohl by autor rozvinout potenciální přínos této metody pro studium konkrétních nemocí?

Mohl by se autor pokusit vysvětlit, proč jsou v lidském genomu evolučně konzervovány oblasti (běžná fragilní místa), která jsou genomicky nestabilní a tedy i potenciálně riziková?

V Brně 9.6.2025

doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D.