



## Posudek oponenta habilitační práce

### Masarykova univerzita

#### Fakulta

Lékařská

#### Obor řízení

Patologická fyziologie

#### Uchazeč

RNDr. Michal Masařík, Ph.D.

#### Pracoviště uchazeče, instituce

Ústav patologické fyziologie LF MU

#### Habilitační práce

New Insights Into the Pathogenesis of Prostate Cancer

#### Oponent

doc. MUDr. Tomáš Büchler PhD.

#### Pracoviště oponenta, instituce

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice,  
Praha

Předkládaná práce zkoumá patogenezi karcinomu prostaty, se zaměřením na metabolismus zinku a vybraných aminokyselin. Jedná se o komentovaný soubor četných publikací autora v impaktovaných časopisech. Práce je rozdělená do 4 částí, které na sebe logicky navazují.

První část je věnovaná přehledu role zinku a metalothioneinů v patogenezi karcinomu prostaty. V této části autor dokládá 4 přehledové články, 2 metaanalýzy a 2 původní práce, které se zabývají expresí genů souvisejících s metabolismem zinku v buňkách karcinomu prostaty. Experimenty byly provedeny na buněčných liniích adenokarcinomu prostaty nebo immortalizovaných buňkách normální prostaty. Klíčovým zjištěním je, že expozice vysokým koncentracím zinku indukuje expresi genů vedoucí k agresivnějšímu fenotypu nádorových buněk.

Část II se zabývá změnami v syntéze aminokyselin u karcinomu prostaty a možnosti její ovlivnění při zvýšené akumulaci zinku. Tato část obsahuje 4 původní práce. Autoři zjišťují, že změny v obsahu/metabolismu vybraných aminokyselin (zejména sarkosinu) ovlivňuje fenotyp nádorových buněk. Sarkosin je identifikován jako potenciální cíl terapeutických intervencí a autoři provedli preklinickou intervenční studii s liposomálním preparátem obsahujícím anti-sarkosinové protilátky.

V části III je metabolismus zinku a aminokyselin zkoumán v kontextu oxidativního stresu u karcinomu prostaty. Ukázalo se, že nadbytek zinkových iontů zvyšuje obsah kyslíkových radikálů v buňkách, i když výsledky byly do jisté míry heterogenní v závislosti na použité buněčné linii. Čtyři původní práce v této části dále zkoumají mechanismy citlivosti a rezistence buněčných linií na cytostatikum cisplatinu a vztah oxidativního stresu k autofágií a expresi genů podmiňujících pluripotentní buněčný fenotyp.

V poslední, IV. části se autorský tým zabývá možností predikce agresivního fenotypu u karcinomu prostaty na základě nových proteinových biomarkerů. Pět původních prací kromě jiného představuje analytické metody vyvinuté autorským týmem k detekci těchto potenciálních biomarkerů.

Jako jistý nedostatek vnímám malé propojení s klinickým výzkumem. Kromě dvou prací týkajících se nových biomarkerů není členem autorského týmu onkolog nebo urolog zabývající se léčbou karcinomu prostaty. Větší propojení s klinikou by mohlo přinést možnost testování na vzorcích pacientů nebo primárních buněčných liniích a zvýšit fokusaci výzkumu na klinicky relevantní problémy (například výzkum platinových cytostatik nepovažuji z klinického hlediska za prioritní).

**Souhrnem se jedná o velmi kvalitní habilitační práce – prezentován je homogenní soubor prací, který dokládá dlouhodobý odborný zájem uchazeče o patofyziologii karcinomu prostaty. Práce je napsaná dobrou angličtinou a komentáře vhodným způsobem uvádí, shrnují a přemostují jednotlivé části práce a okruhy výzkumu. Všechny doložené práce byly publikovány v impaktovaných časopisech a lze u nich doložit citovanost.**

### Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Jaký je současný pohled a doporučení pro užívání suplementace s obsahem zinku a/nebo dalších mikroprvků (selen, mangan, měď) v prevenci karcinomu prostaty?
2. Existuje možnost ovlivnění účinku antineoplastické léčby karcinomu prostaty (například radioterapie) regulací oxidativního stresu?
3. Jaký je vliv případné suplementace zinku na jiné fyziologické a patologické procesy (kardiovaskulární systém, centrální nervový systém, mužská fertilita)?

### Závěr

Habilitační práce doktora Michala Masaříka „New Insights Into the Pathogenesis of Prostate Cancer“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Patologická fyziologie.

V Praze dne 3.7.2018

podpis