

## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

### Masarykova univerzita

**Uchazeč**

RNDr. Petr Vaňhara, Ph.D.

**Habilitační práce**

Tissue plasticity in cancer, stress and aging

**Oponent**

Prof. MUDr. Jaroslav Mokrý, Ph.D.

**Pracoviště oponenta,  
institute**

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci  
Králové, Ústav histologie a embryologie

Habilitační práce RNDr. Petra Vaňhary., Ph.D., je sepsána formou komentovaného souboru 18 prací s impakt faktorem publikovaných v letech 2012-2018. RNDr. Petr Vaňhara je u 3 prací uveden jako první autor a u 6 je korespondujícím autorem. Komentovaný soubor v rozsahu 43 stran textu doplněný 22 obrázky a 6 tabulkami stručně a věcně popisuje vlastní výsledky, které jsou zevrubně rozvedené v příložených publikacích. Habilitant uvádí přehled o současném stavu řešené problematiky, vymezuje a diskutuje své nálezy v kontextu současných znalostí problematiky a výsledků publikovaných jinými autory. Text je doplněn 81 literárními citacemi, z nichž převážná většina pochází z období posledních 5 let. Vlastní habilitační práce je datována k r. 2018.

Úvodní část rámcově vymezuje téma a cíle práce a definuje dva základní směry, jež rozebírá, a to I. Plasticitu epitelů u nádorů, stresu a při stárnutí, zatímco II. směr je zaměřen na Nové nástroje ke stanovení heterogenity buněk a tkání.

V rámci popisu plasticity epitelových buněk autor pojednává ponejvíce o epiteliálně-mezenchymální tranzici (EMT) a buněčné senescenci, které charakterizuje, a dále se zaměřuje na účast endoplazmatického retikula (ER) především v souvislosti s odpovědí typu UPR (unfolded protein response) na nesbalené nebo špatně sbalené proteiny, které se hromadí v cisternách endoplazmatického retikula při stresu ER. Pro modelování plasticity epitelu využívá povrchový epitel vaječníku, který je fyziologicky a periodicky vystavován stresovým vlivům a s využitím imunohisto/cytochemie dokládá změny v expresi sledovaných proteinů v časných pasážích a při dlouhodobější kultivaci. Závěrečná kapitola I. směru definuje účast TUSC3 (tumor suppressor candidate 3) a změny v jeho expresi na chování buněk zejména v souvislosti se stárnutím a nádorovou transformací.

Ve II. části věnované využití hmotnostní spektrometrie MALDI TOF k odlišení identických buněk ve tkáních či tkáňových kulturách využívá pro pokročilou analýzu

rozsáhlých dat molekulárního složení vyšetřovaných vzorků vícevrstevné perceptronové sítě. Předložené výsledky dokládají výhodu využití umělé inteligence při stanovení míry heterogenity buněčných populací. Publikované nálezy autorského kolektivu zároveň prokazují uplatnění při charakterizaci homogenity dlouhodobě pasážívaných lidských ES buněk. Navržený přístup je zcela originální a podobně koncipované nástroje budou stěžejní nejen pro regenerativní medicínu, ale řadu dalších aplikací klinickodiagnostických aplikací v blízké budoucnosti. Nejdůležitější nálezy zmíněné v obou směrech jsou pak komentovány v samostatném „Závěru“.

Habilitační práce je sepsána zdařilou angličtinou obsahující jen ojedinělé překlepy. Po formální stránce je práce kvalitně zpracována. Kritickou připomínku mám k dokumentaci některých obrázků a jejich rozlišení. Umístění 6 mikrofografií (Obr. 10) stejně jako 4 elektronogramů (Obr. 6) na jeden řádek nepovažuji za správnou prezentaci nemluvě o tom, že klíčová struktura ER je překryta červenou maskou. Podobně při dokumentaci odlišných stavů by bylo vhodné použít obrázky ve stejném měřítku (Obr. 2). Jinak po obsahové stránce se předložená práce vyznačuje věcnou kvalitou, rozvíjí obor studia, přináší nové poznatky a autor v ní prokazuje výbornou orientaci ve sledované problematice. Přestože problematika, kterou práce popisuje, je poměrně složitá, je předložená habilitační práce srozumitelná, dobře čtivá a podává obraz o širokém odborném záběru habilitanta. K dosažení stanovených cílů používá P. Vaňhara komplexní metodiku, kterou perfektně ovládá včetně důkladně provedených analýz, které jsou nezbytné pro správnou interpretaci a formulaci nálezů. Výstupy jeho práce významným způsobem přispívají k formování nových pohledů na tuto problematiku a prohlubují současné znalosti o molekulární regulaci stresu ER a buněčného stárnutí, úlohu genu TUSC3 v těchto procesech, ale i při agresivitě nádorů ovaria a prostaty, což dokládá i přijetí rukopisů RNDr. Petra Vaňhary redakcemi renomovaných zahraničních časopisů. Mimoto bych zde rád vyzvednul i praktický dosah výsledků využívající umělé neuronové sítě pro odhalení fenotypových odchylek v kulturách kmenových buněk před jejich transplantací. Souhrnně lze přístupy, jež Dr. Vaňhara ve svém práci využívá, považovat za průkopnické a bez jakýchkoli pochybností vytyčují správný směr dalšího rozvoje morfologických oborů.

**Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)**

- Objasněte, prosím, termín „endometrium of fallopian tube lining“, který je v práci použit (s. 26).
- TUSC3 dáváte též do souvislosti s imunoeditací nádorů. Jaký je imunologický statut adenokarcinomu ovaria a prostaty ve srovnání s jinými nádory; resp. u kterých nádorů by se tento mechanismus mohl uplatnit?

- Při identifikaci buněk s odlišným fenotypem v buněčných kulturách jste pomocí „ANN-coupled MS“ dosáhli úctyhodné citlivosti  $10^3 : 10^6$  (kontaminující : vyšetřené buňky). Jaké faktory determinují limity tohoto rozlišení? Lze očekávat další zpřesnění citlivosti? Jaké jsou Vaše vize v tomto rozvoji do budoucna?

### **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 24. 5. 2019

.....  
podpis