

## Oponentský posudok na habilitačnú prácu RNDr. Jana Vondráčka, PhD.

### „Intracelulárni signalizace jako cíl toxického působení aromatických polutantů“

V dôsledku civilizačných zmien je človek celoživotne vystavený fyzikálnym faktorom a chemickým látkam, tzv. xenobiotikám, ktoré znečisťujú jeho životné prostredie. Základné molekulárne mechanizmy ich pôsobenia boli odkryté relatívne nedávno a skúmanie ich interferencie s rozličnými signálnymi dráhami a bunkovými procesmi je neustále zdrojom nových poznatkov. Vedecká komunita prejavuje o túto problematiku čoraz väčší záujem s cieľom vyvinúť nové preventívne, diagnostické a terapeutické stratégie proti nepriaznivým účinkom xenobiotík. Originálnym a zásadným spôsobom k tomuto aktuálnemu smeru bádania prispel aj predkladateľ habilitačnej práce RNDr. Jan Vondráček, PhD.

Pri tvorbe tejto práce využil Dr. Vondráček svoje rozsiahle vedomosti a skúsenosti. Práca sa skladá z dvoch častí. Prvá časť obsahuje ucelený literárny prehľad súčasného stavu problematiky, napísaný na 30 stranách. Druhá časť je zložená zo separátov dvadsiatichtématicky relevantných publikácií, ktoré boli uverejnené v renomovaných medzinárodných časopisoch, a ktoré čitateľovi poskytujú možnosť posúdiť konkrétne vedecké výsledky kandidáta.

Literárny prehľad má desať kapitol. Po krátkom úvode sa autor venuje charakterizácii toxických látok, popisu aktivácie vnútrobunkových receptorov, vplyvu xenobiotík na bunkovú proliferáciu a kontaktnú inhibíciu. Ďalšie kapitoly sa zaoberajú účinkami xenobiotík na kinázy aktivované mitogénmi a interakciami s mediátormi zápalových reakcií. Autor sa tiež venuje spolupôsobeniu toxických látok pomocou dráhy AhR a kanonickej signálnej dráhy riadenej Wnt/beta-katenínom. Nakoniec zhŕňa význam týchto poznatkov pre pochopenie mechanizmov prispievajúcich k rozvoju civilizačných ochorení. V závere literárneho prehľadu sa nachádzajú početné referencie prác, z ktorých autor čerpal informácie pre súhrnné spracovanie problematiky.

Text je napísaný čitateľne, so zjavným edukačným zámerom, ktorý však nebráni vysoko odbornému písomnému prejavu. Jednotlivé časti na seba logicky nadväzujú. Kľúčové súvislosti sú podporené schématickými ilustráciami, ktoré uľahčujú ich pochopenie. Práca nemá formálne nedostatky. Z obsahového hľadiska je text veľmi informatívny, bohatý na moderné poznatky. Vzhľadom na kvalitu a citovanosť prác Dr. Vondráčka publikovaných v popredných toxikologických a iných biomedicínskych časopisoch, ako napr. Toxicology, Toxicological Sciences, Mutation Research, Oncogene, Toxicology and Applied Pharmacology a i., nemožno

pochybovať o tom, že predkladateľ habilitačnej práce je erudovaným, medzinárodne uznávaným odborníkom v danej oblasti. Preto by ma zaujímal jeho názor na nasledujúce otázky:

1. Vaše výsledky ukazujú, že efekty PAU na bunkovú proliferáciu sú výsledkom spolupôsobenia negenotoxických a genotoxických mechanizmov, ktorých súčasťou je aktivácia ER $\alpha$  a nádorového supresorového proteínu p53. V nádorových bunkách však často dochádza k strate funkčnosti oboch proteínov buď potlačením expresie alebo inaktivačnou mutáciou. Aký vplyv majú PAU na takéto bunky?
2. V súvislosti s pozorovaním rôznych autorov, že aktivácia AhR v mnohých nádorových líniách vyústi do zastavenia bunkového cyklu naznačujete, že tento jav je v priamom rozpore s funkciou aktivovaného AhR ako proteínu prispievajúceho k nádorovej promócií. Spomalenie alebo zastavenie bunkového cyklu však môže prispieť k zvýšenej rezistencii buniek na konvenčnú chemo/rádioterapiu ako aj k iným fenotypovým zmenám. Nemohlo by to znamenať, že aktivácia AhR (najmä pri dlhodobom pôsobení xenobiotík) môže podporiť aj nádorovú progresiu?
3. Aká je hladina expresie a distribúcia AhR v nádorových tkanivách? Môže v nádoroch dôjsť ku konštitutívnej aktivácii AhR?
4. Pečeň ako hlavný detoxikačný orgán, v ktorom dochádza k aktivácii AhR dráhy, je tiež cieľovým orgánom vírusov spôsobujúcich hepatitídy. Je známe, či existuje vzťah medzi vírusovou infekciou a AhR dráhou a či vírus zasahuje do metabolizmu xenobiotík?
5. Aké sú Vaše vízie smerom k možným praktickým aplikáciám poznatkov, ktoré ste pri výskume pôsobenia xenobiotík získali?

Na záver môžem skonštatovať, že predložená habilitačná práca spĺňa všetky požiadavky kladené príslušným zákonom. Autor v nej prejavil výborné vedecké a pedagogické schopnosti. Na základe toho jednoznačne odporúčam, aby bola táto práca prijatá na obhajobu v rámci habilitačného konania na Prírodovedeckej fakulte Masarykovej univerzity v Brne a v prípade úspešného obhájenia akceptovaná ako podklad pre udelenie vedecko-pedagogického titulu „docent“ v odbore Fyziologie živočíchů.

V Bratislave, 5. 9. 2011



prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

**Anotácia oponentského posudku na habilitačnú prácu RNDr. Jana Vondráčka, PhD.  
„Intracelulární signalizace jako cíl toxického působení aromatických polutantů“**

Predkladateľ habilitačnej práce RNDr. Jan Vondráček, PhD. originálnym a zásadným spôsobom prispel k výskumu molekulárnych mechanizmov pôsobenia xenobiotík na bunkové procesy. Tejto aktuálnej problematike venoval habilitačnú prácu, ktorá sa skladá z dvoch častí. Prvá časť obsahuje ucelený literárny prehľad súčasného stavu problematiky. Druhá časť je zložená zo separátov dvadsiatich tematicky relevantných publikácií. Práca je napísaná čitateľne, edukačným spôsobom, pričom má vysoko odbornú úroveň. Jednotlivé časti na seba logicky nadväzujú. Kľúčové súvislosti sú podporené schématickými ilustráciami, ktoré uľahčujú ich pochopenie. Práca nemá formálne nedostatky. Text je veľmi informatívny, bohatý na moderné poznatky. Vzhľadom na vysokú kvalitu a citovanosť publikovaných prác v popredných toxikologických a iných biomedicínskych časopisoch, nemožno pochybovať o tom, že predkladateľ habilitačnej práce je erudovaným odborníkom v danej oblasti. Na záver konštatujem, že habilitačná práca spĺňa všetky požiadavky kladené príslušným zákonom. Autor v nej prejavil výborné vedecké a pedagogické schopnosti. Na základe toho jednoznačne odporúčam, aby bola táto práca prijatá na obhajobu v rámci habilitačného konania na Prírodovedeckej fakulte Masarykovej univerzity v Brne a v prípade úspešného obhájenia akceptovaná ako podklad pre udelenie vedecko-pedagogického titulu „docent“ v odbore Fyziologie živočíchů.

V Bratislave, 5. 9. 2011

  
prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.