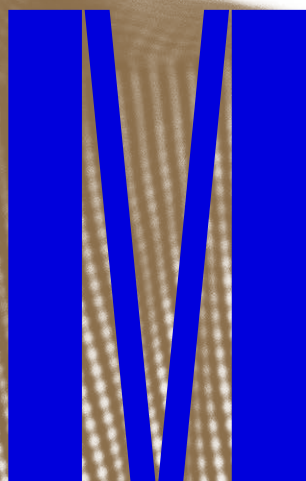


MUNI
100

David Lane

MASARYKOVA
UNIVERZITA
DOCTOR
HONORIS
CAUSA





David Philip Lane

DOCTOR HONORIS CAUSA
V OBORU LÉKAŘSKÝCH VĚD

Masarykova univerzita
15. listopadu 2019

DAVID PHILIP LANE

Narozen 1. července 1952 ve Wimbledonu (Velká Británie, Surrey).

VÝZKUMNÉ ZAMĚŘENÍ

Nádorová biologie; karcinogeneze; molekulární biologie; biochemie; buněčná biologie; vývoj léků; proteinová chemie.

VZDĚLÁNÍ

- 1963–1970 John Fisher School, Purley, Surrey
1970–1973 BSc v oboru mikrobiologie (upper second class honours), University College London, Londýn
1973–1976 PhD v oboru imunologie (lékařská fakulta), katedra zoologie a komparativní anatomie, University College London (název doktorské práce: F: A Liver Specific Antigen, školitel prof. N. A. Mitchison, F.R.S.)

PRACOVNÍ FUNKCE

- 1976–1977 postdoktorandský vědecký pracovník v laboratoři Dr. L. V. Crawforda, Imperial Cancer Research Fund, Lincoln's Inn Fields, Londýn
1977–1981 přednášející na katedře zoologie, Imperial College of Science & Technology, Londýn
1978–1980 sabbatical, pracovník Robertsonova vědeckého výzkumu/ pracovník výzkumu na Cancer Research Institute, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, USA
1981–1985 přednášející na katedře biochemie, Imperial College of Science & Technology
1985–1988 vedoucí vědecký pracovník v Imperial Cancer Research Fund
1985–1988 ředitel laboratoře molekulární imunochemie Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratories, South Mimms, Hertfordshire
1988–1990 vedoucí vědecký pracovník v Imperial Cancer Research Fund, pokračoval i v práci v Clare Hall Laboratories
1990–2009 vedoucí katedry molekulární onkologie, University of Dundee, Skotsko
1990–2009 ředitel skupiny výzkumu transformace buněk na Cancer Research UK, The Cancer Research UK Laboratories v Dundee
1990–1998 Katedra biochemie, Institut lékařských věd (Medical Sciences Institute), University of Dundee
1998–2009 Katedra chirurgie a molekulární onkologie, Nemocnice Ninewells a lékařská fakulta, University of Dundee
2004–2007 výkonný ředitel Institute of Molecular and Cell Biology v Singapuru

2007–2011	vedoucí vědecký pracovník, Cancer Research UK
2008–2009	předseda vědecké rady pro výzkum v biomedicině, Singapur, a výkonný ředitel střediska Experimental Therapeutics Centre v Singapuru
2013–2016	vědecký ředitel, Ludwig Institute for Cancer Research Ltd
Od 2009	vedoucí vědecký pracovník A*STAR a ředitel laboratoře p53 Lab, Singapur
Od 2012	předseda, Chugai Pharmabody Research Pte Ltd, Singapur

VYBRANÁ OCENĚNÍ

1990	udělení členství Gibb Fellowship při Cancer Research Campaign
1993	ocenění nadace Charles Rodolphe Brupbacher Foundation, Švýcarsko; Howard Hughes International Scholar Award; cena Josepha Steinera, Švýcarsko
1994	medaile Švédské onkologické společnosti
1995	cena Yvette Mayentové, Francie; Blackova cena Univerzity Thomase Jeffersona, USA; Meyenburgova cena, Německo
1996	medaile Silvanuse Thompsona; cena Henryho Dryerrea
1998	cena Paula Ehrlicha, Německo; cena Toma Connorse; Bruce-Preller Prize
1999	čestný doktorát přírodních věd, University of Abertay
2000	povýšení do rytířského stavu; čestný doktorát přírodních věd, University of Stirling
2002	čestný doktorát přírodních věd, University of Aberdeen; čestný doktorát přírodních věd, University of Birmingham
2003	medaile Společnosti chemického průmyslu
2004	cena Anthonyho Dipplea v oboru karcinogeneze; Buchananova medaile Královské společnosti; medaile Společnosti biochemie
2005	medaile Mezinárodní společnosti pro výzkum rakoviny (IARC); ocenění Lyon & Sergio Lombroso za výzkum rakoviny, Weizmannův vědecký institut, Izrael
2006	Inermova cena, Francie (ocenění zahraničního vědce); čestný doktorát přírodních věd, University of Nottingham
2007	Colin Thomson memorial medal, Association for International Cancer Research, Beatsonův institut pro výzkum rakoviny, Glasgow; Mendelova medaile, Česká republika; medaile Davida Hungerforda, Bangalore; čestný doktorát, Univerzita Paula Sabatiera, Toulouse, Francie
2009	Datta Medal, Federation of European Biochemical Societies
2010	čestný doktorát přírodních věd, University of Liverpool
2011	mimořádný profesor, The European Fine Art Fair Oncology Chair; čestný doktorát práv, University of Dundee
2012	Cancer Research UK Lifetime Achievement Award
2014	čestný doktorát přírodních věd, Newcastle University

VYBRANÉ VĚDECKÉ AKTIVITY

Současné

- vedoucí vědecký pracovník A*STAR a ředitel laboratoře p53 Lab, Singapur
- předseda, Chugai Pharmabody Research Pte Ltd
- mimořádný profesor, katedra medicíny, National University of Singapore
- profesor, Karolinska Institutet, Švédsko

Dřívější

- vedoucí vědecký pracovník, Cancer Research UK
- výkonný ředitel střediska experimentální léčby, Experimental Therapeutic Centre, Singapur
- předseda Biomedical Research Council, Singapur
- profesor a vedoucí katedry molekulární onkologie na University of Dundee
- Vědecká rada Cooperative Research Centres
- Rada Imperial Cancer Research Fund
- Rada pro buněčné a molekulární lékařství při Medical Research Council
- předseda National Translational Cancer Research Network
- člen Scientific Executive Board, Cancer Research UK
- předseda komise Translational Research Committee Cancer Research UK
- předseda řídicí skupiny Cancer Research Portfolio Steering Group
- kanceláře hlavního vědeckého pracovníka, výkon ve Skotsku
- zakladatel, vedoucí vědecký pracovník a výkonný ředitel společnosti Cyclacel Ltd
- předseda, Scientific Advisory Board, Research Institute of Molecular Pathology, Vienna
- vědecký ředitel a člen představenstva institutu Ludwig Institute for Cancer Research Ltd
- člen vědeckého poradního výboru, Ludwig Institute for Cancer Research Ltd

Č L E N A K A D E M I Í

- | | |
|------|---|
| 1990 | člen Evropské organizace pro molekulární biologii (European Molecular Biology Organisation) |
| 1992 | člen Royal Society of Edinburgh |
| 1996 | člen Royal Society |
| 1996 | člen Královské společnosti patologů (Royal College of Pathologists) |
| 1998 | člen Akademie lékařských věd (Academy of Medical Sciences) |
| 2000 | člen Královské společnosti chirurgů (Royal College of Surgeons), Edinburgh |
| 2001 | člen University College London |
| 2016 | člen akademie American Association for Cancer Research, USA |
| 2018 | člen Singapurské národní akademie věd |

- Lane, D. P. and Crawford, L. V. (1979) SV40 T antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells. *Nature* 278, 261–263.
- Iggo, R., Gatter, K. G., Bartek, J., Lane, D., and Harris A. L., (1990) Increased expression of mutant forms of the p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 335, 675–679.
- Bartek, J., Bartkova, J., Vojtesek, B., Staskova, Z., Lukas, J., Rejthar, A., Kovarik, J., Midgley, C. A., Gannon, J. V. and Lane, D. P. (1991) Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 6, 1699–1703.
- Hupp, T. R., Meek, D. W., Midgley, C. A. and Lane, D. P. (1992) Regulation of the DNA binding function of p53. *Cell* 71, 875–886.
- Lane, D. P. (1992) Cancer – p53, Guardian of the Genome. (1992) *Nature*, 358, 15–16.
- Hall, P. A., McKee, P. H., Menage, H du P., Dover, R., Lane, D. P. (1993) High levels of p53 protein in UV irradiated normal human skin. *Oncogene* 8, 203–207.
- Lu, X. & Lane, D. P. (1993) Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 75, 765–778.
- Hupp, T. R., Sparks, A and Lane, D. P. (1995) Small peptides activate the latent sequence specific DNA binding function of p53. *Cell* 83, 237–245.
- Xirodimas, D. P., Saville, M. K., Bourdon, J. C., Hay, R. T., Lane, D. P. (2004) Mdm2-mediated NEDD8 conjugation of p53 inhibits its transcriptional activity. *Cell* 118 (1), 83–97.
- Kontopidis, G., Wu, S. Y., Zheleva, D. I., Taylor, P., McInnes, C, Lane, D. P., Fischer, P. M. and Walkinshaw, M. D. (2005) From the Cover: Structural and biochemical studies of human proliferating cell nuclear antigen complexes provide a rationale for cyclin association and inhibitor design. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(6), 1871–6.
- Chen, J., Ruan, H., Ng, S. M., Gao, C., Soo, H. M., Wu, W., Zhang, Z., Wen, Z., Lane, D. P. and Peng, J. (2005) Loss of function of def selectively up-regulates Delta113p53 expression to arrest expansion growth of digestive organs in zebrafish. *Genes Dev.* 19, 2900–11.
- Stevenson, L. F., Sparks, A., Allende-Vega, N., Xirodimas, D. P., Lane, D. P. and Saville, M. K. (2007) The deubiquitinating enzyme USP2a regulates the p53 pathway by targeting Mdm2. *EMBO J.* 26, 976–86.
- Cheok, C. F., Dey, A. and Lane, D. P. (2007) Cyclin-dependent kinase inhibitors sensitize tumor cells to nutlin-induced apoptosis: a potent drug combination. *Mol Cancer Res.* 5, 1133–45.
- Dey, A., Wong, E. T., Cheok, C. F., Tergaonkar, V. and Lane, D. P. (2008) R-Roscovitine simultaneously targets both the p53 and NF-kappaB pathways and causes potentiation of apoptosis: implications in cancer therapy. *Cell Death Differ.* 15, 263–73.

- Lee, K. C., Goh, W. L., Xu, M., Kua, N., Lunny, D., Wong, J. S., Coomber, D., Vojtesek, B., Lane, E. B. and Lane, D. P. (2008) Detection of the p53 response in zebrafish embryos using new monoclonal antibodies. *Oncogene*. 27 (5), 629–40
- Lain, S., Hollick, J. J., Campbell, J., Staples, O. D., Higgins, M., Aoubala, M., McCarthy, A., Appleyard, V., Murray, K. E., Baker, L., Thompson, A., Mathers, J., Holland, S. J., Stark, M. J. R., Pass, G., Woods, J., Lane, D. P. and Westwood, N. J. (2008) Discovery, in vivo activity and mechanism of action of a small-molecule p53 activator. *Cancer Cell* 13, 454–63.
- Chen, J., Ng, S. M., Chang, C., Zhang, Z., Bourdon, J. C., Lane, D. P. and Peng, J. (2009) p53 isoform delta113p53 is a p53 target gene that antagonizes p53 apoptotic activity via BclXL activation in zebrafish. *Genes Dev.* 23, 278–90.
- Brown, C. J., Verma, C. S., Walkinshaw, M. D. and Lane, D. P. (2009) Crystallization of eIF4E complexed with eIF4GI peptide and glycerol reveals distinct structural differences around the cap-binding site. *Cell Cycle*. 8, 1905–1911.
- Brown, C. J., Dastidar, S. G., See, H. Y., Coomber, D. W., Ortiz-Lombardía, M., Verma, C. and Lane, D. P. (2009) Rational Design and Biophysical Characterization of Thioredoxin-Based Aptamers: Insights into Peptide Grafting. *J Mol Biol.* 395(4), 871–83.
- Wan, K. F., Wang, S., Brown, C. J., Yu, V. C., Entzeroth, M., Lane, D. P. and Lee, M. A. (2009) Differential scanning fluorimetry as secondary screening platform for small molecule inhibitors of Bcl-XL. *Cell Cycle*. 8(23), 3943–52.
- Lane, D. P., Cheok, C. F., Brown, C., Madhumalar, A., Ghadessy, F. J. and Verma, C. (2010) Mdm2 and p53 are highly conserved from placozoans to man. *Cell Cycle*. 9(3), 540–547.
- Cheok, C. F., Kua, N., Kaldis, P. and Lane, D. P. (2010) Combination of nutlin-3 and VX-680 selectively targets p53 mutant cells with reversible effects on cells expressing wild-type p53. *Cell Death Differ.* 17(9), 1486–500.
- Dastidar, S. G., Raghunathan, D., Nicholson, J., Hupp, T. R., Lane, D. P. and Verma, C. S. (2011) Chemical states of the N-terminal „lid“ of MDM2 regulate p53 binding: simulations reveal complexities of modulation. *Cell Cycle*. 10(1), 82–9.
- Lane, D. P., Madhumalar, A., Lee, A. P., Tay, B. H., Verma, C., Brenner, S. and Venkatesh B. (2011) Conservation of all three p53 family members and Mdm2 and Mdm4 in the cartilaginous fish. *Cell Cycle*. 10(24), 4272–9.
- Goh, A. M., Lim, C. Y., Chiam, P. C., Li, L., Mann, M. B., Mann, K. M., Menendez, S. and Lane, D. P. (2012) Using targeted transgenic reporter mice to study promoter-specific p53 transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(5), 1685–90.
- Muller, P. A., Trinidad, A. G., Timpson, P., Morton, J. P., Zanivan, S., van den Berghe, P. V., Nixon, C., Karim, S. A., Caswell, P. T., Noll, J. E., Coffill, C. R., Lane, D. P., Sansom, O. J., Neilsen, P. M., Norman, J. C., Vousden, K. H. (2013) Mutant p53 enhances MET trafficking and signalling to drive cell scattering and invasion. *Oncogene*. 32(10):1252–65.

- Coffill, C. R., Muller, P. A., Oh, H. K., Neo, S. P., Hogue, K. A., Cheok, C. F., Vousden, K. H., Lane, D. P., Blackstock, W. P., Gunaratne, J. (2012) Mutant p53 interactome identifies nardilysin as a p53R273H-specific binding partner that promotes invasion. *EMBO Rep.* 13(7):638–44.
- Guo L, Liew HP, Camus S, Goh AM, Chee LL, Lunny DP, Lane EB, Lane DP. (2012) Ionising radiation induces a dramatic persistence of p53 protein accumulation and DNA damage signaling in mutant p53 zebrafish. *Oncogene.* 32(34):4009–16.
- Tao, T., Shi, H., Guan, Y., Huang, D., Chen, Y., Lane, D. P., Chen, J., Peng, J. (2013) Def defines a conserved nucleolar pathway that leads p53 to proteasome-independent degradation. *Cell Res.* 23(5):620–34.
- Mondal, A. M., Horikawa, I., Pine, S. R., Fujita, K., Morgan, K. M., Vera, E., Mazur, S. J., Appella, E., Wojtesek, B., Blasco, M. A., Lane, D. P., Harris, C. C. (2013) p53 isoforms regulate aging- and tumor-associated replicative senescence in T lymphocytes. *J Clin Invest.* 123(12):5247–57.

Vážené dámy a pánové,

dovolu, abych vám představil profesora Davida Philipa Lanea, předního světového nádorového biologa, odborníka na karcinogenezi, molekulární biologii, vývoj léčiv a experta v oblasti chemie proteinů.

David Lane se proslavil především svým původním objevem nádorového supresoru p53 v průběhu svého postdoktorského výzkumu v laboratořích ústavu Imperial Cancer Research Fund v Londýně a téměř třemi desítkami let následného výzkumu, při němž provedl protein p53 dlouhou cestou od základního objevu za pomoci imunologických technik přes rozsáhlou molekulární charakterizaci až k diagnostice a klinice. Význam proteinu p53 je nedozírný a práce prof. Lanea položila základy k pochopení jeho ústřední role v prevenci rakoviny indukci zastavení buněčného cyklu, stárnutí a buněčné smrti v reakci na aktivaci nádorových genů, poškození DNA a stresových signálů. Tento protein byl časopisem Science vyhlášen v roce 1993 „molekulou roku“ a bylo o něm dodnes vydáno více než 50 000 článků. P53 je nejčastěji mutovaným genem u lidských nádorů, více než polovina z nich obsahuje mutace v právě v tomto genu a v mnoha dalších je dráha p53 deaktivována jinými procesy.

Po několika letech v roli postdoka přijal profesor Lane na konci sedmdesátých let nabídku práce v laboratoři Cold Spring Harbor Laboratory ve Spojených státech, kde pracoval mimo jiné na vývoji monoklonálních protilátek. Později svou práci rozšířil do oblasti určování protilátek specifických pro různé konformace p53. V této době začal psát práci „Antibodies: A Laboratory Manual“, která vyšla v roce 1988. Stala se klasikou, standardní učebnicí a praktickou příručkou využití imunochemických metod v biomedicině na několik desítek let – prodalo se jí přes 40 000 výtisků.

Po návratu do Velké Británie založil profesor Lane vlastní laboratoř při Imperial College v Londýně a poté při Imperial Cancer Research Fund na Clare Hall. Tehdy začal také spolupracovat s brněnskými kolegy. Později v roce 1990 přestěhoval svůj tým společně s týmem své manželky Birgit, přední buněčné biologky, do skotského města Dundee. V Londýně a posléze i v Dundee profesor Lane pokračoval ve svém výzkumu role p53 v onkologii. Z jeho neúnavné práce pak pramení jeho klíčový komentář v časopisu Nature, v němž popisuje „p53, strážce genomu“ a poprvé jasně vysvětluje roli, kterou p53 hraje v normálních buňkách jako pro-apoptotický protein a obranný mechanismus, který se aktivuje poškozením. V roce 1996 Lane založil společnost Cyclacel Ltd., která nyní testuje silné netoxické induktory p53 v několika klinických studiích.

Status proteinu p53 se nyní využívá při vedení léčby mnoha typů nádorů. V poslední době byl výzkum prof. Lanea věnován i hledání způsobů, jak využít systém p53 k vývoji nových způsobů léčby rakoviny se zaměřením na p53, a to od genové léčby po aktivátory na bázi malých molekul. Díky zlepšení peptidových aktivátorů z mikromolárního na nanomolární rozsah pomoci peptidových knihoven, „phage display“ a pokrokům v peptidové chemii je tato práce nyní považována za paradigma v analýze proteinové interakce. Profesor Lane byl

tedy průkopníkem použití peptidomimetik jako nástroje objevu léků. Mnoho farmaceutických společností nyní pracuje na vývoji napodobenin různých peptidů založených na malých molekulách.

Prof. Lane udělal mnoho pro to, aby podpořil posun základního výzkumu do klinické praxe, a v současné době hraje klíčovou roli při prosazování tohoto přístupu, a to jak na místní, tak na mezinárodní úrovni. Od srpna 2004 do listopadu 2007 byl David Lane výkonným ředitelem Institute of Molecular and Cell Biology v Singapuru v rámci tříletého sabbaticalu v Dundee. Stal se mimořádně úspěšným ředitelem tohoto velkého institutu (s 500 zaměstnanci), pod jeho vedením vzniklo mnoho vynikajících mezinárodních výzkumných týmů a došlo k reformě řídicí struktury institutu. V současné době je prof. Lane hlavním výzkumníkem A*STAR, pracuje na plný úvazek v Singapuru a řídí nově vytvořenou laboratoř p53.

Vztah profesora Lanea s Brnem se datuje do roku 1989, kdy začal spolupracovat původně s Jiřím Bártekem a posléze Bořivojem Vojtěškem. Tato spolupráce vedla k dlouhodobým návštěvám dr. Vojtěška v Laneově laboratoři nejprve v londýnské Clare Hall a posléze i v Dundee a Singapuru a přinesla publikaci 37 článků v předních časopisech, z nichž se mnoho dočkalo vysokého počtu citací. Dalším výsledkem je výroba rozsáhle používaných protilátek, které měly velký dopad na primární výzkum i v oblasti diagnostické patologie.

U profesora Lanea se jeho vědecká brilantnost vždy snoubila s osobnostním šarmem a upřímnou podporou jeho vědeckých kolegů. Mimo vědeckou činnost se Sir David rád věnuje tenisu, horským túrám a projíždkám na historických motocyklech, jichž má úctyhodnou sbírku. Za své snahy v oblasti výzkumu rakoviny profesor Lane obdržel četná prestižní ocenění a pozice, a to včetně povýšení do rytířského stavu v Buckinghamském paláci 24. října 2000.

PROSLOV

David Phillip Lane

Vážené dámy a pánové,

je mi velkým potěšením přijmout od Masarykovy univerzity tuto čestnou hodnost. Má pro mě totiž velmi zvláštní význam, jelikož se jedná o domovskou univerzitu mého blízkého přítele a vědeckého kolegy Bořivoje Vojtěška. Pracujeme spolu s více jak 30 let a společně jsme vydali mnoho důležitých článků o p53. Naše partnerství je velmi vzácné a pro nás oba má hluboký význam. Bořek poprvé přišel do mé laboratoře v Londýně v Clare Hall při Imperial Cancer Research Fund v roce 1989 jako účastník Mezinárodního transferu technologií pro výzkum rakoviny a později mě navštěvoval díky grantům od Boehringer Ingelheim Fonds. V oblasti výzkumu p53 to byla ta nejdůležitější doba. Přestože jsem v roce 1979 objevil p53 jako hostitelský protein, který vázal onkogenní antigen SV40 T, důležitost p53 jako takového a jeho role při vzniku lidské rakoviny byla stále ještě nejasná. Průlomový byl rok 1989, kdy se přišlo na to, že mutace v p53 se objevují u nádorů s velkou frekvencí. Bořek nemohl přijít do mé laboratoře ve více vzrušující době. Spojili jsme své dovednosti při výrobě a charakterizaci protilátek a během několika následujících let jsme vyvinuli vynikající poly- a monoklonální protilátky proti p53, které dodnes všichni v oboru používají. Toto nás dále přivedlo k objevu, že zatímco hladiny proteinu p53 jsou v normální tkáni tak nízké, že je téměř nelze detekovat, protein se v mnoha rakovinných buňkách hromadí ve velmi vysokém množství. Rychle jsme dokázali charakterizovat velké množství různých typů lidských nádorů, protože naše protilátky fungovaly na formalinem fixovaných parafinových řezech používaných v rutinní klinické patologii. To nám otevřelo přístup k tisícům vzorků a umožnilo publikovat klíčové články, které ukazují, že změna exprese proteinu p53 byla mimořádně častým nálezem téměř ve všech druzích lidských rakovinných buněk. Důvody pro to se ukázaly být komplexní a multifaktoriální, je však jasné, že tato zvýšená exprese p53 může sloužit jako důležitý prognostický marker u mnoha lidských nádorů a „barvení“ p53 pomocí protilátek má v klinické praxi rozsáhlé využití. V dalších letech jsme se s Bořkem zabývali mnoha aspekty funkce normálního a mutovaného p53, včetně klíčových raných originálních prací, které definovaly negativní regulační protein Mdm2 jako vysoce specifický p53 vazebný protein, jehož inhibice by mohla aktivovat reakci p53. Tyto studie stimulovaly farmaceutický průmysl k velkým investicím do vývoje orálně aktivních léků (nyní v závěrečných fázích klinického hodnocení).

Ke konci roku 1990 jsem svou laboratoř přestěhoval z Londýna do Dundee. Bořek i já jsme v Dundee pracovali moc rádi a Bořek získal na podporu své práce velmi prestižní dvouleté stipendium od Evropské organizace pro molekulární biologii (EMBO). Prostředí bylo vynikající jak pro vědecké úsilí, tak pro rodinný život a my jsme užívali svobodu, kterou nám poskytovalo velkorysé financování od Cancer Research UK, mohli jsme pracovat i na dlouhodobých projektech. Naše práce na biochemické charakterizaci proteinu p53 pomocí imunologické analýzy je něco, na co jsme oba velmi hrdí a co nám umožnilo kolem sebe vytvořit skvělý tým. V krátké době jsme vyvinuli metody k purifikaci

p53 a ke studiu jeho specifické funkce jako transkripčního faktoru a proteinu vázajícího DNA. Nadále jsme při této práci využívali monoklonální protilátky, které dokázaly rozlišit „folding“ normálního („wild type“) p53 ve srovnání s mutovaným p53. Používali jsme protilátky také jako biochemické reagenty, mapovali jsme jejich místa vazeb pomocí metod včetně phage display a syntetických peptidových knihoven. Fragmenty protilátek jsme použili, abychom prokázali, že p53 váže DNA jako tetramer a že některé mutantní p53 mohou znovu získat vazebnou funkci DNA po vazbě protilátek, což naznačuje nové cesty v léčbě pomocí aktivace p53. Tyto metody nám velmi pomohly zjistit, jak se p53 váže na svůj negativní regulátor Mdm2, a ukázat, že blokování této interakce in vivo stačilo k aktivaci reakce p53 i při absenci poškození DNA. Bořek navštěvoval laboratoř v Dundee každý rok a podařilo se nám získat financování na první návštěvy od European Association for Cancer Research a Union for International Cancer Control, na dalších 25 návštěv jsme použili vlastní prostředky!

Oblast výzkumu p53 nabyla na komplexitě dalšími objevy v naší laboratoři v Dundee, když Jean Christophe Bourdon zjistil, že gen p53 kóduje více isoform zkrácených na N a C konci. Studovat je bylo výzvou, jelikož sdílejí většinu své aminokyselinové sekvence s proteinem plné délky, ale opět nám intenzivní úsilí umožnilo vyvinout a testovat protilátky, které rozpoznávají i tyto nové isoformy. Jedna z nich, v níž prvních 113 aminokyselin chybí, je zvláště zajímavá a v práci publikované společně s Curtem Harrisem z National Institutes of Health byla stanovena role tohoto proteinu v buněčném stárnutí. Na konci roku 2004 jsem se přestěhoval do Singapuru, abych nastoupil na post ředitele Institute of Molecular and Cell Biology, největšího výzkumného institutu v Singapuru. K mé radosti se ke mně Bořek a jeho post-dok Petr Müller na rok připojili a intenzivně pracovali na výzkumu p53 u danií pruhovaných (Zebrafish) a s Petrem na degradaci p53.

I po 40 letech práce se máme stále o tomto fascinujícím nádorovém supresorovém genu co učit a Bořek a já se těšíme na další léta produktivní spolupráce a výměn mezi našimi laboratořemi. Oba máme na vědu podobný pohled. Sdílíme potřebu otevřenosti a velkorysosti. Neustálou potřebu kontrolovat a potvrzovat výsledky, smysl pro nezbytnost intenzivní vědecké diskuze a analýzy. Sdílíme také radost, když se jednomu z našich studentů či kolegů daří a následuje tradici poskytovat své reagentie nezištně vědeckému světu. Tento den pro mne hodně znamená a rád bych velmi vřele poděkoval všem těm mnoha lidem, kteří mi v mé práci tolik pomáhali. Samozřejmě Bořkovi, ale hlavně mé manželce Birgit, která mi i při budování vlastní nezávislé kariéry vynikající vůdčí vědecké osobnosti vždy poskytovala neutuchající podporu a pomoc.

SLAVNOSTNÍ SLIB

Vážený pane, dříve než Vám udělím hodnost, kterou jsme se rozhodli ocenit Vaše mimořádné vědecké zásluhy a vynikající schopnosti, je třeba zachovat starobylý zvyk, který od těch, jimž má být udělena akademická hodnost, vyžaduje, aby složili slavnostní slib.

Vážený pane, protože jste se zasloužil o rozkvět této univerzity a dal jste ostatním příklad hodný napodobení, žádám Vás pouze o to, abyste slíbil:

Především, že této univerzitě, která nese důstojné jméno Masarykovo, trvale zachováte věrnost a přátelství, a že ji podle svých sil budete podporovat.

Dále pak, že budete neustále dbát o rozvoj lidského poznání, aby se šířila pravda a aby její světlo zářilo jasněji.

A konečně, že takový, jakým jste se ukázal být, budete stále. Zavazujete se k tomu a slibujete to na své dobré svědomí?

ZAVAZUJI SE A SLIBUJI .

Poté, co jsem s vděčností přijal tento Váš slib, já, řádně ustanovený promotor, z moci svého úřadu Vás,

DAVIDE LANE ,
JMENUJI DOKTOREM LÉKAŘSKÝCH VĚD ,

Vaše jmenování veřejně vyhlašuji a uděluji Vám všechna práva a výsady, jež jsou s touto hodností spjaty. Na důkaz toho Vám do rukou předávám tento diplom s pečeti Masarykovy univerzity a dekoruji Vás zlatou pamětní medailí této univerzity.



David Philip Lane

DOCTOR HONORIS CAUSA
IN MEDICAL SCIENCES

Masaryk University
15. November 2019

DAVID PHILIP LANE

Born 1 July, 1952 in Wimbledon (United Kingdom, Surrey).

MAIN RESEARCH AREAS

Tumour biology; cancerogenesis; molecular biology; biochemistry; cell biology; drug discovery; protein chemistry.

EDUCATION

- 1963–1970 John Fisher School, Purley, Surrey
1970–1973 BSc in Microbiology (upper second class honours),
University College London, London
1973–1976 PhD in immunology (Faculty of Medicine), Department
of Zoology & Comparative Anatomy, University
College London (thesis Title: “F: A Liver Specific
Antigen”, supervisor: prof. N. A. Mitchison, F.R.S.)

POSITIONS HELD

- 1976–1977 Postdoctoral Research Fellow in the laboratory
of Dr. L. V. Crawford, Imperial Cancer Research
Fund, Lincoln's Inn Fields, London
1977–1981 Lecturer at Department of Zoology, Imperial
College of Science & Technology, London
1978–1980 *Leave of Absence*
Robertson Research Fellow/Cancer Research Institute
Fellow, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, USA
1981–1985 Lecturer at Department of Biochemistry, Imperial
College of Science & Technology
1985–1988 Senior Staff Scientist at Imperial Cancer Research Fund
1985–1988 Head of Molecular Immunochemistry Laboratory
Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall
Laboratories, South Mimms, Hertfordshire
1988–1990 Principal Scientist at Imperial Cancer Research Fund,
continued at Clare Hall Laboratories
1990–2009 Personal Chair in Molecular Oncology,
University of Dundee, Scotland
1990–2009 Director of the Cancer Research UK Cell
Transformation Research Group, The Cancer
Research UK Laboratories at Dundee
1990–1998 Department of Biochemistry, Medical Sciences
Institute, University of Dundee
1998–2009 Department of Surgery and Molecular Oncology, Ninewells
Hospital and Medical School, University of Dundee

2004–2007 Executive Director of the Institute of Molecular and Cell Biology in Singapore
 2007–2011 Chief Scientist, Cancer Research UK
 2008–2009 Chair of Singapore's Biomedical Research Council and CEO of the Experimental Therapeutics Centre Singapore
 2013–2016 Scientific Director, Ludwig Institute for Cancer Research Ltd
 Since 2009 Chief Scientist A*STAR & Director p53 Lab, Singapore
 Since 2012 Chairman, Chugai Pharmabody Research Pte Ltd, Singapore

AWARDS AND HONOURS RECEIVED (SELECTED)

1990 Gibb Fellow of the Cancer Research Campaign
 1993 Charles Rodolphe Brupbacher Foundation, Switzerland & Howard Hughes International Scholar Award & Joseph Steiner Prize, Switzerland
 1994 Medal of the Swedish Society of Oncology
 1995 Yvette Mayent Prize, France & Black Prize, Thomas Jefferson University, USA & Meyenburg Prize, Germany
 1996 Silvanus Thompson Medal & Henry Dryerre Prize Lecture
 1998 Paul Ehrlich Prize, Germany & Tom Connors Prize Lecturer & Bruce-Preller Prize
 1999 Hon. Doctor of Science, University of Abertay
 2000 Knighthood & Hon. Doctor of Science, University of Stirling
 2002 Hon. Doctor of Science, University of Aberdeen & Hon. Doctor of Science, University of Birmingham
 2003 Medal of the Society of Chemical Industry
 2004 Anthony Dipple Carcinogenesis Award & Buchanan Medal of the Royal Society & Biochemical Society Medal
 2005 Int. Agency for Res. on Cancer (IARC) Medal, Lyon & Sergio Lombroso Award in Cancer Research, Weizmann Institute of Science, Israel
 2006 Inserm Award, France (Prize to Foreign Scientist) & Hon. Doctor of Science, University of Nottingham
 2007 Colin Thomson memorial medal, Association for International Cancer Research, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow & Mendel Medal, Czech Republic & David Hungerford Lecture Medal, Bangalore & Doctor Honoris Causa, University Paul Sabatier, Toulouse
 2009 Datta Medal, Federation of European Biochemical Societies
 2010 Doctor Honoris Causa, University of Liverpool
 2011 Extraordinary Professor to the The European Fine Art Fair, Oncology Chair & Doctor of Laws honoris causa, University of Dundee
 2012 Cancer Research UK, Lifetime Achievement Award
 2014 Doctor of Science honoris causa, Newcastle University

SELECTED ACADEMIC ACTIVITIES

Current

- Chief Scientist A*STAR & Director p53 Lab, Singapore
- Chairman, Chugai Pharmabody Research Pte Ltd
- Adjunct Professor, Dept of Medicine, National University of Singapore
- Professor, Karolinska Institutet Sweden

Previously

- Chief Scientist Cancer Research UK
- Chief Executive Officer, Experimental Therapeutic Centre, Singapore
- Chairman of the Biomedical Research Council, Singapore
- Professor and Head of Molecular Oncology Dundee University
- Scientific Committee, Cooperative Research Centres
- Imperial Cancer Research Fund Council
- Medical Research Council, Cell and Molecular Medicines Board
- Chairman of National Translational Cancer Research Network
- Member of the Scientific Executive Board, Cancer Research UK
- Chairman of the Translational Research Committee Cancer Research UK
- Chairman of the Cancer Research Portfolio Steering Group of the Chief Scientist Office Scottish Executive
- Founder, Chief Science Officer and Executive Director Cyclacel Ltd
- Chairman of the Scientific Advisory Board, Research Institute of Molecular Pathology, Vienna
- Scientific Director & Member of Board of Ludwig Institute for Cancer Research Ltd
- Member of Scientific Advisory Committee, Ludwig Institute for Cancer Research Ltd

ELECTED FELLOWSHIPS

1990	Member of European Molecular Biology Organisation
1992	Fellow Royal Society of Edinburgh
1996	Fellow of the Royal Society
1996	Fellow of the Royal College of Pathologists
1998	Fellow of the Academy of Medical Sciences
2000	Fellow of the Royal College of Surgeons, Edinburgh
2001	Fellow of University College London
2016	Fellow of the American Association for Cancer Research Academy, USA
2018	Fellow of the Singapore National Academy of Science

SELECTED PUBLICATIONS

- Lane, D. P. and Crawford, L. V. (1979) SV40 T antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells. *Nature* 278, 261–263.
- Iggo, R., Gatter, K. G., Bartek, J., Lane, D., and Harris A. L., (1990) Increased expression of mutant forms of the p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 335, 675–679.
- Bartek, J., Bartkova, J., Vojtesek, B., Staskova, Z., Lukas, J., Rejthar, A., Kovarik, J., Midgley, C. A., Gannon, J. V. and Lane, D. P. (1991) Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 6, 1699–1703.
- Hupp, T. R., Meek, D. W., Midgley, C. A. and Lane, D. P. (1992) Regulation of the DNA binding function of p53. *Cell* 71, 875–886.
- Lane, D. P. (1992) Cancer – p53, Guardian of the Genome. (1992) *Nature*, 358, 15–16.
- Hall, P. A., McKee, P. H., Menage, H du P., Dover, R., Lane, D. P. (1993) High levels of p53 protein in UV irradiated normal human skin. *Oncogene* 8, 203–207.
- Lu, X. & Lane, D. P. (1993) Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 75, 765–778.
- Hupp, T. R., Sparks, A and Lane, D. P. (1995) Small peptides activate the latent sequence specific DNA binding function of p53. *Cell* 83, 237–245.
- Xirodimas, D. P., Saville, M. K., Bourdon, J. C., Hay, R. T., Lane, D. P. (2004) Mdm2-mediated NEDD8 conjugation of p53 inhibits its transcriptional activity. *Cell* 118 (1), 83–97.
- Kontopidis, G., Wu, S. Y., Zheleva, D. I., Taylor, P., McInnes, C, Lane, D. P., Fischer, P. M. and Walkinshaw, M. D. (2005) From the Cover: Structural and biochemical studies of human proliferating cell nuclear antigen complexes provide a rationale for cyclin association and inhibitor design. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(6), 1871–6.
- Chen, J., Ruan, H., Ng, S. M., Gao, C., Soo, H. M., Wu, W., Zhang, Z., Wen, Z., Lane, D. P. and Peng, J. (2005) Loss of function of def selectively up-regulates Delta113p53 expression to arrest expansion growth of digestive organs in zebrafish. *Genes Dev.* 19, 2900–11.
- Stevenson, L. F., Sparks, A., Allende-Vega, N., Xirodimas, D. P., Lane, D. P. and Saville, M. K. (2007) The deubiquitinating enzyme USP2a regulates the p53 pathway by targeting Mdm2. *EMBO J.* 26, 976–86.
- Cheok, C. F., Dey, A. and Lane, D. P. (2007) Cyclin-dependent kinase inhibitors sensitize tumor cells to nutlin-induced apoptosis: a potent drug combination. *Mol Cancer Res.* 5, 1133–45.
- Dey, A., Wong, E. T., Cheok, C. F., Tergaonkar, V. and Lane, D. P. (2008) R-Roscovitine simultaneously targets both the p53 and NF-kappaB pathways and causes potentiation of apoptosis: implications in cancer therapy. *Cell Death Differ.* 15, 263–73.

- Lee, K. C., Goh, W. L., Xu, M., Kua, N., Lunny, D., Wong, J. S., Coomber, D., Vojtesek, B., Lane, E. B. and Lane, D. P. (2008) Detection of the p53 response in zebrafish embryos using new monoclonal antibodies. *Oncogene*. 27 (5), 629–40
- Lain, S., Hollick, J. J., Campbell, J., Staples, O. D., Higgins, M., Aoubala, M., McCarthy, A., Appleyard, V., Murray, K. E., Baker, L., Thompson, A., Mathers, J., Holland, S. J., Stark, M. J. R., Pass, G., Woods, J., Lane, D. P. and Westwood, N. J. (2008) Discovery, in vivo activity and mechanism of action of a small-molecule p53 activator. *Cancer Cell* 13, 454–63.
- Chen, J., Ng, S. M., Chang, C., Zhang, Z., Bourdon, J. C., Lane, D. P. and Peng, J. (2009) p53 isoform delta113p53 is a p53 target gene that antagonizes p53 apoptotic activity via BclXL activation in zebrafish. *Genes Dev.* 23, 278–90.
- Brown, C. J., Verma, C. S., Walkinshaw, M. D. and Lane, D. P. (2009) Crystallization of eIF4E complexed with eIF4GI peptide and glycerol reveals distinct structural differences around the cap-binding site. *Cell Cycle*. 8, 1905–1911.
- Brown, C. J., Dastidar, S. G., See, H. Y., Coomber, D. W., Ortiz-Lombardía, M., Verma, C. and Lane, D. P. (2009) Rational Design and Biophysical Characterization of Thioredoxin-Based Aptamers: Insights into Peptide Grafting. *J Mol Biol.* 395(4), 871–83.
- Wan, K. F., Wang, S., Brown, C. J., Yu, V. C., Entzeroth, M., Lane, D. P. and Lee, M. A. (2009) Differential scanning fluorimetry as secondary screening platform for small molecule inhibitors of Bcl-XL. *Cell Cycle*. 8(23), 3943–52.
- Lane, D. P., Cheok, C. F., Brown, C., Madhumalar, A., Ghadessy, F. J. and Verma, C. (2010) Mdm2 and p53 are highly conserved from placozoans to man. *Cell Cycle*. 9(3), 540–547.
- Cheok, C. F., Kua, N., Kaldis, P. and Lane, D. P. (2010) Combination of nutlin-3 and VX-680 selectively targets p53 mutant cells with reversible effects on cells expressing wild-type p53. *Cell Death Differ.* 17(9), 1486–500.
- Dastidar, S. G., Raghunathan, D., Nicholson, J., Hupp, T. R., Lane, D. P. and Verma, C. S. (2011) Chemical states of the N-terminal „lid“ of MDM2 regulate p53 binding: simulations reveal complexities of modulation. *Cell Cycle*. 10(1), 82–9.
- Lane, D. P., Madhumalar, A., Lee, A. P., Tay, B. H., Verma, C., Brenner, S. and Venkatesh B. (2011) Conservation of all three p53 family members and Mdm2 and Mdm4 in the cartilaginous fish. *Cell Cycle*. 10(24), 4272–9.
- Goh, A. M., Lim, C. Y., Chiam, P. C., Li, L., Mann, M. B., Mann, K. M., Menendez, S. and Lane, D. P. (2012) Using targeted transgenic reporter mice to study promoter-specific p53 transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(5), 1685–90.
- Muller, P. A., Trinidad, A. G., Timpson, P., Morton, J. P., Zanivan, S., van den Berghe, P. V., Nixon, C., Karim, S. A., Caswell, P. T., Noll, J. E., Coffill, C. R., Lane, D. P., Sansom, O. J., Neilsen, P. M., Norman, J. C., Vousden, K. H. (2013) Mutant p53 enhances MET trafficking and signalling to drive cell scattering and invasion. *Oncogene*. 32(10):1252–65.

- Coffill, C. R., Muller, P. A., Oh, H. K., Neo, S. P., Hogue, K. A., Cheok, C. F., Vousden, K. H., Lane, D. P., Blackstock, W. P., Gunaratne, J. (2012) Mutant p53 interactome identifies nardilysin as a p53R273H-specific binding partner that promotes invasion. *EMBO Rep.* 13(7):638–44.
- Guo L, Liew HP, Camus S, Goh AM, Chee LL, Lunny DP, Lane EB, Lane DP. (2012) Ionising radiation induces a dramatic persistence of p53 protein accumulation and DNA damage signaling in mutant p53 zebrafish. *Oncogene.* 32(34):4009–16.
- Tao, T., Shi, H., Guan, Y., Huang, D., Chen, Y., Lane, D. P., Chen, J., Peng, J. (2013) Def defines a conserved nucleolar pathway that leads p53 to proteasome-independent degradation. *Cell Res.* 23(5):620–34.
- Mondal, A. M., Horikawa, I., Pine, S. R., Fujita, K., Morgan, K. M., Vera, E., Mazur, S. J., Appella, E., Wojtesek, B., Blasco, M. A., Lane, D. P., Harris, C. C. (2013) p53 isoforms regulate aging- and tumor-associated replicative senescence in T lymphocytes. *J Clin Invest.* 123(12):5247–57.

Dear ladies and gentlemen,

Please allow me to introduce to you Professor David Philip Lane, the world's leading tumour biologist, expert in cancerogenesis and molecular biology; as well as drug discovery and protein chemistry.

David Lane is distinguished for his original discovery of tumour suppressor p53 during his postdoctoral research in the laboratories of the Imperial Cancer Research Fund in London and for nearly three decades of subsequent research through which he has brought p53 all the way from a basic discovery using immunology techniques through extensive molecular characterisation to diagnostics and clinic. The p53 protein is of enormous significance and prof. Lane's work was fundamental for establishing p53's central role in preventing cancer by inducing cell cycle arrest, senescence and cell death in response to activation of cancer genes, DNA damage and stress signals. Selected by Science journal a "Molecule of the Year", over 50,000 papers on the protein have been published. The p53 gene is the most frequently mutated gene in human cancers as more than half of human tumours contain mutations of the gene and in many other tumours the p53 pathway is inactivated by other processes.

Following his postdoctoral years in UK, Dr Lane accepted an offer to join the Cold Spring Harbor Laboratory in US in late 1970s to work among others on development of monoclonal antibodies. Later he developed this work to make antibodies specific for various p53 conformations. During this time, he started writing the book "Antibodies: A Laboratory Manual" published in 1988, which became a classic, a standard textbook and practical guide to the use of immunochemical methods in biomedicine for several decades and has sold over 40,000 copies.

On returning to UK, prof. Lane set up his own laboratory at Imperial College London and then at the Imperial Cancer Research Fund in Clare Hall where he first started his collaborations with Brno. Later in 1990, he moved his team together with the team of his wife Birgit, an eminent cell biologist, to Dundee, Scotland. In London and subsequently in Dundee, Professor Lane continued his research in discerning the role of p53 and why it is so relevant in oncology. His tireless work resulted in his key commentary in Nature stating "p53 guardian of the genome" which for the first time clearly explained the role of p53 in normal cells as a damage induced checkpoint and pro-apoptotic protein. Lane founded a company, Cyclacel Ltd., in 1996 which now has a potent non-toxic inducer of the p53 response in several clinical trials.

The status of the p53 pathway is now used to guide therapy in many cancers and more recently, Lane's research has been dedicated to finding ways of using the p53 system to develop new treatments for cancer focusing on p53 ranging from gene therapy to small molecule activators. Improving peptide activators from micro-molar to nano-molar range by peptide libraries, phage display and peptide chemistry, this work is now seen as a paradigm in the

analysis of protein interaction. Professor Lane thus pioneered the use of peptidomimetics as a tool of drug discovery and many pharmaceutical companies are now working on small molecule mimics of various peptides.

Professor Lane has done much to encourage the translation of basic science into clinical practice and currently plays a key role in the promotion of this approach, both locally and internationally. From August 2004 until November 2007, Lane was the Executive Director of the Institute of Molecular and Cell Biology in Singapore on a three-year leave of absence from Dundee. He proved to be an exceptionally effective Director of this large institute (500 staff), recruiting many excellent research teams from abroad and reforming its management structures. Currently, prof. Lane is the Chief Scientist at A*STAR, working full time in Singapore running the newly formed p53 Lab.

Professor Lane's connections with Brno date back to 1989 when he started collaborations with Jiří Bártek and with Bořivoj Vojtěšek. This led to long-term visits from Dr. Vojtěšek to David's lab first in Clare Hall, London, and then in Dundee, and finally in Singapore. This collaboration has resulted in publication of 37 papers in major journals, many of which have been highly cited. It has also led to the production of very widely used antibody products that have made a big impact in primary research and in diagnostic pathology.

His scientific brilliance has always been accompanied by personal charm and support of fellow scientists. Outside of science Sir David enjoys playing tennis, hillwalking and he is also fond of old motorbikes of which he has quite a collection. For his contributions to cancer research, Professor Lane has received numerous awards and honorary degrees including being knighted at the Buckingham Palace on 24th October 2000.

S P E E C H

David Phillip Lane

Dear guests, ladies and gentlemen,

I am delighted to be able to accept this honorary degree at the Masaryk University. It has a very special significance for me as it is the home University of my great friend and scientific colleague Bořivoj Vojtěšek. Bořek and I have worked together for over 30 years and we have published many important papers on p53 together. It is a very special partnership and one that has been of great significance to both of us. Borek first came to my laboratory in London at the Clare Hall laboratories of the Imperial Cancer Research Fund in 1989 as an ICRETT fellow and on later visits funded by Boehringer Ingelheim Fonds. It was a most important time in the p53 field. Although I had discovered p53 as a host protein that bound the Oncogenic SV40 T antigen in 1979, the importance of p53 in human cancer was still unclear. 1989 was the breakthrough year when it was realised that mutations in p53 occurred at great frequency in human cancers. Borek could not have come to my lab at a more exciting time. We combined our skills in making and characterising antibodies in the next few years to make outstanding antibodies to p53 that are still used today by everyone in the field. These antibodies allowed us to discover that while levels of the p53 protein are so low as to be almost undetectable in normal tissues, the protein accumulates to very high levels in many cancer cells. We were quickly able to survey a large number of different types of cancer as our antibodies worked on formalin fixed paraffin embedded sections which are used in routine clinical pathology. This gave us access to thousands of samples and allowed us to publish key papers showing that alteration of p53 protein expression was an exceptionally common finding in nearly all varieties of human cancer. The reasons for this have turned out to be complex and multifactorial but what is clear is that this elevated expression of p53 is an important prognostic marker in many human cancers and p53 staining is widely used in the clinic. The next years involved Borek and I working on many aspects of wild type and mutant p53 function including the key early studies that defined the negative regulator protein Mdm2 as a highly specific p53 binding protein whose inhibition could activate the p53 response. These studies have led to major investments by the Pharmaceutical Industry and the development of orally active drugs now in the final stages of clinical trials.

In late 1990 I moved my laboratory from London to Dundee. Borek and I both loved working in Dundee and Borek gained a very prestigious two-year fellowship from European Molecular Biology Organization to support his work. The environment for both science and family was outstanding and we greatly enjoyed the liberty of good funding from Cancer Research UK that allowed us to tackle long term projects. Our work on the biochemistry of p53 using immunological analysis is something that we are both very proud of and we gathered around us a great group of colleagues. In a short period of time we developed ways to purify p53 and study its specific function as a transcription factor and DNA binding protein. We continued to use monoclonal antibodies

in this work finding antibodies that could distinguish how wild type (normal) p53 was folded differently to mutant p53. We also used antibodies as biochemical reagents mapping their binding sites using phage display methods and synthetic peptide libraries. We used antibody fragments to establish that p53 bound DNA as a tetramer and that some mutant p53s could regain DNA binding function if bound by antibodies, suggesting novel routes to p53 therapy. These methods helped us greatly in dissecting how p53 bound to its negative regulator Mdm2 and to show that blocking this interaction in vivo was enough to activate the p53 response even in the absence of DNA damage. Borek came to visit the lab in Dundee every year and we managed to get support from European Association for Cancer Research and Union for International Cancer Control for the first visits and used our own funds for the next 25 visits!

The p53 field became more complex with the discovery in our Dundee lab, by Jean Christophe Bourdon, that the p53 gene encoded multiple N and C truncated isoforms. These have proved challenging to study as they share the majority of their amino acid sequence with the full-length protein but again an intense effort has allowed us to develop and test antibodies that recognise these novel isoforms. One, missing the first 113 amino acids is of especial interest and in work published jointly with Curt Harris of the National Institutes of Health the role of this protein in cellular aging has been established. At the end of 2004, I moved to Singapore to take up the post of Director of the Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore's largest research institute. To my delight, Borek joined me for a year and we had enormous fun working on p53 in Zebrafish and working with his Post-Doc at the time, Petr Muller, on p53 degradation.

Despite 40 years of work, there is much still to be learnt about this fascinating tumour suppressor gene and Borek and I look forward to many more years of productive collaborations and exchanges between our labs. Borek and I have a similar outlook on Science. The need for openness and generosity. The constant need to check and verify results and the importance of intense discussion and analysis. We also share the same joy when one of our trainees does well and follows in the tradition of making great reagents and giving them to the world. This is a special day for me and I would like to thank very warmly all the many people who have helped me so much in my work. Borek of course but also most especially my wife Birgit who while building her own independent career as an outstanding scientific leader has also provided constant support and help.

SOLEMN OATH

Distinguished sir, before I confer upon you this title in appreciation of your extraordinary scientific merits and exceptional competences, we must observe the ancient custom which requires those about to be presented with this academic title to take a solemn oath.

Distinguished sir, because you have contributed to the development of our university and provided others with an example worthy of following, I hereby ask you to swear:

First of all, that you shall forever maintain your allegiance to this university, which bears the illustrious name of Masaryk, forever keep your friendship and continue to support it with all your strength.

Moreover, that you shall continue to cultivate the development of human knowledge so that its light shines ever brighter. And finally, that you shall remain in the future as you are now, unchanging.

Do you swear and promise to do so to the best of your knowledge and belief?

I SWEAR AND I PROMISE .

Now that I have gratefully received your solemn oath, I, the duly constituted promoter, by the authority bestowed upon me, proclaim you,

DAVID LANE ,
DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES .

I hereby publicly declare your appointment and grant you the rights and privileges associated with this title. As proof, I present you with this diploma, bearing the seal of Masaryk University, and confer upon you the Gold Medal of this university.

Vydal: Masarykova univerzita, Rektorát, Odbor pro akademické záležitosti
Grafická úprava: Milan Katovský
Překlad: Gabriela Fialová
Tisk: Ing. Vladislav Pokorný – LITERA BRNO
1. vydání, 2019
Náklad: 250 ks

