

POSUDEK

recenzentky na doktorskou dizertační práci MUDr. Petra Libého na téma „**Thyroid hormone receptors and selected interacting proteins in glial tumors: The analysis of the expression and regulatory potential**“, která byla podaná k obhajobě před komisí oborové rady biologie a patologie buňky na Univerzitě Karlově v Praze.

Předmětem obhajoby je spis v anglickém jazyce čítající 80 stran textu, tabulek, grafů a obrázků a seznam použité literatury. Součástí dokumentů je autoreferát shrnující vědecký problém, cíle a dosažené výsledky.

Receptorová soustava má významnou úlohu v koordinaci metabolických dějů jednotlivých buněk a buněčných komplexů v multiceulární soustavě živého organismu. Jaderné receptory váží hydrofobní signální molekuly vstupující do buněk přes plazmatickou membránu a ovlivňují expresi genů pro zásadní životní procesy jako je reprodukce, energetický metabolismus, diferenciaci a proliferaci buněk a mnoho dalších. Autor zde obhajované dizertační práce zaměřil svoji výzkumnou činnost na tyreoidální hormony a jejich receptory, které mají zásadní význam pro vývoj mozku, s cílem ověřit na dosavadních nálezech postavenou představu, že patofyziologické stavy struktury a zejména funkce tyreoidálních receptorů mají významnou úlohu při vzniku astrocytárních nádorů. MUDr. Libý studoval expresi na buňkách vzorků nádorů odebraných při intrakraniálních operacích. Pozornost zaměřil na expresi genů pro jaderné receptory tyreoidálních hormonů a receptory pro retinoidy a sledoval vybrané funkční charakteristiky těchto proteinů a jejich kompletaci s dalšími molekulami, jako kofaktory apod. Sestavy molekul v oblasti iniciace transkripce nebo enhanceru jsou velice komplexní a je obtížné určit míru jejich významu pro expresi daného genu. Autor obhajované práce velice výhodně využil možnosti porovnat tomuto problému blízké regulační děje u modelového organismu *Caenorhabditis elegans* osvědčeného již v mnoha jiných studiích. Na základě imunofluorescenčních studií získal významné údaje o lokalizaci imunoreaktivity odpovídající tyreoidálním receptorům a kolokalizaci s vhodně vybranými kofaktory. Výsledky práce metodicky i dokumentačně podložené ukazují, že se receptory pro tyreoidální hormony s velkou pravděpodobností významně podílejí na nádorové transformaci sledovaných buněk. Výsledky jsou, jako text celé doktorské práce, velice přehledně a srozumitelně zpracovány a podrobně diskutovány. Práce přinesla vědecky významné původní výsledky, z nichž část je publikovaná (viz seznam publikací autora dizertace).

Dotazy:

Receptory byly detegovány značenou protilátkou. V souvislosti s malignitou je možná úvaha o mutacích např. i v těchto genech. Jak dalece by mohly ovlivnit výsledek této práce?

Nemohly by navodit případnou křížovou reakci s některou z izoform nebo jiným proteinem?

V buňkách nádorů byla pozorována větší imunoreaktivita v cytoplasmě. Uvažuje se o funkčně nepoužitelných molekulách, které jsou určeny k likvidaci, nebo jsou to produkty v oblasti endoplazmatického retikula tvořené ve větším množství a nebo molekuly bez zřetelné adresy pro transport?

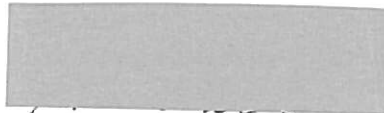
V buňkách nádorů je narušena regulace apoptózy a proliferace buněk. V tomto bude asi obtížné vymezit míru podílu receptorů pro tyreoidální hormony a další regulační elementy jako retinoidy, steroidy aj.

V práci je diskutována v souvislosti s tématem této práce otázka ovlivnění syntézy extracelulární matrix (kolagenu apod.), další aspekt, který vnáší problémy mezibuněčných vztahů, membránových receptorů atd.

V této práci byly studovány nádorově buňky získané během chirurgického zásahu a někdy převedené do parafinových řezů. Zde by mohlo dojít ke změně antigenní specifity sledovaného proteinu vlivem teploty, rozpouštědel apod. ?

Závěr. Doktorská dizertační práce MUDr. Petra Libého řeší významné a aktuální téma současné buněčné biologie, regulaci proliferace a diferenciaci buněk. K tomuto problému přináší nové poznatky, které přispívají k objasnění jednoho z významných regulačních toků, řízení exprese prostřednictvím jaderných receptorů vázajících tyreoidální hormony.. Autor prokázal schopnost formulovat na základě literárních údajů vědecký problém, vědecky pracovat, dokumentovat a hodnotit výsledky výzkumné práce a předložit je odborné veřejnosti formou odborné publikace. Doktorská dizertační práce MUDr. Libého splňuje všechny zákonné požadavky i interní požadavky oborové rady, které jsou na tento typ prací kladeny. Doporučuji práci k přijetí a jako podklad pro udělení vědeckého titulu PhD.

V Praze dne 27.května 2007-05-29



RNDr. Jara Nedvídková, CSc.