



Klinika dětské hematologie a onkologie

CLIP-Cytometrie

2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: prof. MUDr. Jan Starý, DrSc

Oponentský posudek na disertační práci

Mgr. Šimona Borna

„Regulation of leukocyte signal transduction by membrane adaptor proteins and kinases“

Téma práce a splnění cíle

V posuzované práci se Mgr. Šimon Borna pod vedením svého školitele Mgr. Tomáše Brdičky, Ph.D. zabýval problematikou transdukce signálu leukocytů membránovými adaptorovými proteiny a kinázami. Celá disertační vyžadovala systematickou dlouhodobou práci a provedení velkého množství experimentů. Pro řešení cílů bylo použito široké spektrum molekulárně genetických, vizualizačních a proteomických metod s využitím několika druhů myších modelů. Studium těchto molekul je zásadní, jak pro pochopení základních imunologických principů, tak v širším smyslu je důležité i pro pochopení imunopatologických stavů (imunodeficience, autoimunita) až po dysregulaci proliferace a vznik případných malignit vycházejících z imunokompetentních buněk. Práce je sepsána v anglickém jazyce a je zpracována velmi přehledným způsobem. Úvod je zpracován výstižně a umožňuje rychlou orientaci v problematice. Práce pokrývá tři základní okruhy zkoumání:

- 1) Role SRC kináz v iniciaci signalizace přes T buněčný membránou PSTPIP2a B buněčný receptor. Součástí disertační práce je sepsaná publikace před odesláním.
- 2) Nové poznatky v o vlastnostech chemokinového receptoru CXCR4, zejména objevení funkce dosud blíže necharakterizovaného transmembránového proteinu WBP1L coby regulátora CXCR4. Dále jsou uvedeny nové poznatky o roli WBP1L proteinu v hematopoéze, včetně vlivu na vývoj B prekurzorů. Výsledky této práce vedli k prvoautorské publikaci v časopise Journal of Cellular and Molecular Medicine (IF 2018 4,658)
- 3) Studium mechanismu regulace zánětu u adaptorového proteinu asociovaného s membránou PSTPIP2. Výsledky práce jsou shrnuty ve spoluautorské publikaci uveřejněné v časopise Journal of Immunology (IF 2018 4,718)

Zároveň pro splnění okruhů zejména 2 a 3 bylo potřeba vyvinout metodiku, která umožňuje expresi různých cDNA konstruktů v hematopoetických progenitorech a dendritických buňkách a makrofázích diferencovaných z těchto progenitorů. Výsledky byly publikovány v časopise Journal of Visualized experiments (IF 2018 0,82)

Dotazy a připomínky

- 1)** Autor zmiňuje práce, které ukázali asociaci vysoké exprese WBP1L a přítomnosti prognosticky příznivého fúzního genu ETV6-RUNX1 u pacientů s B prekurzorovou leukémií. Autor předkládá hypotézu vztahu příznivé prognózy pacientů s vysokou expresí WBP1L do souvislosti s vlivem na expresi CXCR4. Co je známo o prognostickém významu CXCR4 u akutních leukémií a případných cílených léčivých na tuto molekulu?
- 2)** Hraje roli molekula PSTPIP2 v patogenezi lidské formy chronické multifokální osteomyelitidy?

Závěrem konstatuji, že předložená práce je velmi kvalitní a po úspěšném obhájení doporučuji udělit Mgr. Šimonovi Bornovi akademický titul Ph.D.