

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce "Glykobiologie dlaždicových epitelů *in vitro* a *in vivo* "

Autor: RNDr. Barbora Dvořánková

Předložená disertační práce sestává z úvodního textu, kde jsou uvedeny cíle práce, seznam publikací zahrnutých do disertační práce, přehled současných poznatků o problematice, kterou se disertační práce zabývá a seznam literárních referencí. Druhou část disertační práce tvoří soubor osmnácti odborných publikací, kde je Dr. Dvořánková v sedmi případech prvním autorem, v dalších jedenácti případech je členem autorského kolektivu. Vesměs se jedná o původní práce uveřejněné v mezinárodních časopisech s faktorem impactu.

Úvodní část práce uvádí základní údaje o glykofenotypu dlaždicových epitelů za normálních a patologických podmínek a v *in vitro* kulturách. V další části se autorka zabývá problematikou kmenových a progenitorových buněk, zejména se zaměřením na epidermální kmenové buňky. Třetí část úvodu je věnována *in vitro* kultivaci keratinocytů a jejímu využití pro klinické účely

Původní práce tvořící druhou část disertační práce pokrývají všechna tři témata zpracovaná v úvodní stati. Práce zaměřené na podrobnou charakterizaci glykofenotypu dlaždicových epitelů přinesly významné poznatky o vztazích těchto molekul k diferenciaci epidermálních buněk a dlaždicových karcinomů hlavy a krku. K prioritním patří poznatky o jaderné expresi galektinu-2. Práce zaměřené na studium kmenových buněk dlaždicových epitelů ukázaly význam buněčných adhezí pro diferenciaci epitelových buněk a poskytly i důležité informace o fenotypu keratinocytů kultivovaných *in vitro*. Za zmínku určitě stojí i výsledky ukazující na významnou roli buněčného prostředí („niche“) v udržování standardní populace kmenových buněk. Publikace zaměřené na klinickou aplikaci *in vitro* kultivovaných keratinocytů jsou vzorným příkladem aplikace poznatků získaných v experimentální práci pro terapeutické použití.

Předloženou disertační práci považuji za velmi zdařilou. Svým rozsahem, kompaktností i kvalitou publikovaných výsledků je rozhodně nadstandardní. Jedním z velkých kladů práce je, že se nejedná o pouhý souhrn získaných výsledků, ale že v řadě bodů je dobrým podnětem k diskusím na téma kmenových buněk, regulací jejich diferenciace a jejich role ve vzniku nádorů. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům.

Z drobných připomínek k některým formulacím úvodního textu je možné uvést:

- Str. 11 – Melanocyty přímo nechrání bazální vrstvu epidermis před UV zářením, ale vytvářejí melanin, který je předáván keratinocytům a tím je zprostředkována ochrana proti UV záření.
- Str. 12 – Merkelovy buňky nemají vztah ke kožním receptorům, ale jsou to specializované receptorové buňky s vlastnostmi buněk neuroendokrinních.
- Str. 15 – Detekce Gal-3 může sloužit jako jeden z prognostických ukazatelů spinocelulárních karcinomů, nicméně použití Gal-3 k histomorfologické diagnóze diferencovaných karcinomů je problematické, zde stačí běžné histologické barvení.
- Str. 22 – podle současných představ nevychází bazaliom z progenitorových (kmenových) buněk epidermis, ale má blíže k trichoepitelovým nádorům. Není proto překvapením, že exprese nukleosteminu v bazaliomu je podobná jako ve folikulárních keratinocytech.

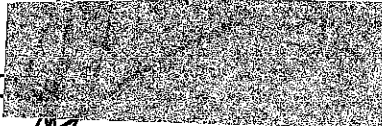
K práci mám tyto otázky:

1. U některých dlaždicových epitelů, například sliznice jícnu nebo čípku děložního, je největší zastoupení proliferujících (Ki-67 pozitivních) buněk v suprabazální zóně. Vyskytují se tyto buňky v epidermis pouze v bazální vrstvě, jak je v práci uvedeno? Je nějaké vysvětlení pro uvedený rozdíl?
2. V systému kmenových a progenitorových buněk „dospělých“ tkání zřejmě existuje určitý hierarchický systém, který autorka v práci nezmiňuje. Jaký je názor autorky na toto hierarchické uspořádání?
3. Mimořádně zajímavé je pozorování malých CK19 pozitivních buněk v kulturách interfolikulárních keratinocytů. Jsou to opravdu buňky, které již nemají charakteristiky kmenových epidermálních buněk? Nemohou to být buňky, které ještě nemají tento charakter?

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň mohu doporučit, aby byl autorce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul Ph.D.

Praha, 17. 12. 2007

Prof. MUDr. Václav Mandys, CSc. 
přednosta Ústavu patologie 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10