

Posudek na disertační práci Mgr. Mateje Fabišika:

„Signální dráhy membránových receptorů leukocytů, jejich regulace a poruchy“

Předmětem hodnocené disertační práce je studium funkcí transmembránových a membránově asociovaných adaptorových proteinů LST1, SCIMP, PSTPIP2 a WBP1L při regulaci signalizace a homeostázy myších leukocytů. Předložená disertační práce přehledně vysvětluje studovanou problematiku a detailně shrnuje dosažené výsledky. Výsledky výzkumu se podařilo opublikovat ve třech kvalitních zahraničních časopisech (Frontiers in Immunology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Immunology). Práce je psaná v anglickém jazyce a splňuje všechna požadovaná kritéria a proto Mgr. Fabišikovi doporučuji udělit titul PhD.

V úvodní části práce jsou popsány mechanismy fungování typických leukocytárních receptorů a základních signalizačních drah. Následně jsou detailněji popsány funkce výše zmíněných adaptérových proteinů a jejich role ve vzniku autoimunitních onemocnění na myším modelu střevního zánětu. V první publikaci autoři ukazují, že LST1^{-/-} mice jsou odolnější ke kolitidě vyvolané dextranem. V druhé publikaci bylo popsáno, že adaptér SCIMP podporuje signalizaci přes receptor Dectin-1 v dendritických buňkách a SCIMP KO myši produkují méně prozánětlivých cytokinů TNF-alfa a IFN-gamma. Třetí publikace ukazuje, že PSTPIP2 KO myši mají dysregulovanou aktivitu NADPH oxidázy, což vede k rozvoji autoimunitní osteomyelitidy. Tato zjištění jsou originální a zajímavá a ukazují nová fakta, která umožní lépe porozumět signalizaci přes leukocytární receptory.

Otázky:

1. Jsou popsány mutace výše zmíněných adaptérových proteinů u lidí? Pokud ano, k jakým poruchám imunitního systému tyto mutace vedou.

2. Ovlivňují tyto proteiny aktivitu inhibičních myeloidních buněk v nádorech (M1/M2 Tumor Associated Macrophages), která způsobuje supresi T-buněčné protinádorové odpovědi?

MUDr. Pavel Otáhal, PhD

Ústav hematologie a krevní transfúze

U nemocnice 1

12802 Praha 2