

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

Název: The role of SGIP1 protein in the control of cannabinoid receptor

Autor: Mgr. Matěj Gazdarica

Předložená disertační práce Mgr. Gazdaricy se zabývá studiem signalizace řízené kanabinoidním receptorem 1 (CB1R) a možnou rolí SGIP1 proteinu v regulaci fungování tohoto receptoru. Práce byla vypracovaná v rámci doktorského studiu na 2. LF UK na základě výsledků získaných při experimentální práci v Ústavu molekulární genetiky AV ČR. Vlastní disertační práce vychází z výsledků publikovaných ve dvou kvalitních mezinárodních časopisech se solidním impakt faktorem (J. Neurochem. – IF 5.372 a Gene – IF 3.913). Kopie obou těchto článků jsou in extenso přiloženy k disertační práci. Kromě toho je Mgr. Gazdarica spoluautorem dalších dvou článků s odlišnou tematikou (Genes – IF 4.141 a Biochem. Med. Biol. Educ. – IF 0.94).

Úvodem je třeba ocenit, že autor vypracoval svoji disertační práci v anglickém jazyce, a text byl napsán velmi pečlivě, prakticky bez chyb a překlepů. Téma disertační práce se týká problematiky signalizace kanabinoidním receptorem, a tomu odpovídá i přehledně zpracovaný úvod (celkem 28 stran včetně 9 ilustračních obrázků a schemat). Jsou zde stručně zmíněny principy přenosu informace prostřednictvím GPCRs, včetně významu jejich fosforylace, úlohy receptorových kináz a β -arrestinu. Následně je popsán kanabinodní systém s důrazem na vlastnosti CB1R a SGIP1 proteinu. Cíle práce byly jasně stanoveny a jsou v souladu s uvedenými hypotézami, které byly vytvořeny na základě detailních znalostí současného stavu dané problematiky a vedeny snahou o rozšíření našich poznatků týkajících se molekulárních mechanismů uplatňujících se v regulaci funkce a chování CB1R. Metodické přístupy použité k dosažení cílů jsou dostatečně popsány. Výsledková část (obsahující 13 obrázků) i diskuse jsou vhodně rozčleněny do jednotlivých podkapitol podle jejich zaměření. Diskuse i shrnutí práce adekvátně rozebírají a popisují význam získaných výsledků práce.

Celkově lze shrnout, že se jedná o výborně zpracovanou disertační práci zaměřenou na aktuální téma. Práce přinesla řadu nových důležitých poznatků týkajících se interakcí molekul zúčastněných při procesu desensitizace CB1R. Mimo jiné se podařilo identifikovat nové sestřihové varianty SGIP1 proteinu, které zásadním způsobem ovlivňují dynamiku CB1R signalosomu během desensitizace a které inhibují internalizaci tohoto receptoru. Tyto poznatky mohou být důležité pro vývoj nových farmakologických přístupů zaměřených na

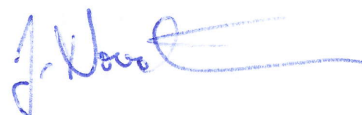
manipulaci funkce kanabinoidního systému při různých patologických stavech. Lze tedy konstatovat, že cíle práce byly splněny.

Mgr. Gazdarica sepsáním své disertační práce prokázal, že se výborně orientuje ve studované problematice a umí získané výsledky své experimentální práce přehledným způsobem zpracovat a správně zhodnotit. Je zřejmé, že musel prakticky zvládnout celou řadu moderních molekulárně biologických, biochemických a mikroskopických technik. Disertační práce svojí formou i obsahem splňuje veškeré požadavky kladené na tento typ práce a proto doporučuji, aby Mgr. Gazdaricovi byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.

Otázky k diskusi:

1. V kapitole 1.3.7. jsou uvedeny některé informace týkající se možnosti selektivního usměrňování signalizace zprostředkované CB1R (“biased signaling”). Je možné nějak zobecnit, které účinky aktivace CB1R jsou žádoucí a které naopak nežádoucí? Může se to případně lišit v různých patologických stavech?
2. Ve vaší práci jste se částečně zaměřili také na zkoumání interakce CB1R– β -arrestin2 a možnou roli SGIP1 v této interakci. CB1R však může interagovat také s β -arrestinem1. Liší se nějak interakce CB1R s β -arrestinem1 a β -arrestinem2 a její význam v buněčné signalizaci a buněčné odpovědi?
3. Lze předpokládat, že SGIP1 protein se může uplatnit v modulaci funkce jiných GPCRs, kromě CB1R? Jak je možné vysvětlit zesílení morfinem indukované antinocicepce pozorované u myši s delecí SGIP1 (SGIP1^{-/-})?

V Praze 15.11.2023



Doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Katedra fyziologie

Přírodovědecká fakulta UK