

OPONENTSKY POSUDEK

disertační práce "*Dipeptidyl peptidase – IV Activity and/or Structure Homologues: Their role in gliomagenesis*"

Autorka: Mgr. Jarmila Stremeňová

Předloženou disertační práci, která je sepsána v anglickém jazyce, je možné formálně rozdělit na dva oddíly. První zahrnuje úvod do problematiky, přehled používaných metod, cíle práce, výsledkovou část, diskusi, závěry a výhledy do budoucna. Na závěr je uveden seznam literárních referencí čítající 118 citací. Druhý oddíl disertační práce tvoří soubor pěti publikací autorky s prací tématicky souvisejících.

V úvodní stati autorka poskytuje přehled poznatků o dipeptidyl peptidáze-IV a o dalších molekulách, které vykazují DPP-IV podobnou aktivitu, souborně označovaných zkratkou DASH a zabývá se jak enzymatickými, tak neenzymatickými funkcemi DASH molekul a poruchami těchto funkcí souvisejícími se vznikem nádorových onemocnění. Poslední část je věnována přehledu mozkových nádorů, zejména jejich histologické klasifikaci a genovým změnám, které s těmito nádory souvisejí. Jako dva hlavní cíle disertační práce jsou uvedeny vyhodnocení možných vztahů DASH molekul a receptorů jejich biologicky aktivních substrátů u lidských mozkových nádorů a analýza možného vlivu DASH molekul na růstové vlastnosti transformovaných gliálních buněk. Ve stati Materiál a Metody je uvedeno pozoruhodné spektrum metod, kterým autorka disertační práce disponovala a které umožnilo široký pohled na studovanou problematiku. Toto metodické spektrum zahrnuje in vitro kultivaci buněk, hodnocení růstu a migrace buněk, izolaci a kvantifikaci celkové RNA a RT-PCR, biochemické a histochemické stanovení enzymatických aktivit, imunohistochemii a imunocytochemii a imunofenotypizaci buněk pomocí průtokové cytometrie. Rozsáhlý přehled získaných výsledků svědčí o tom, že cíle disertační práce byly splněny. Autorka prokázala vztah mezi DASH enzymatickou aktivitou a růstovými vlastnostmi buněk v primárních kulturách glioblastomu a souvislost DASH enzymatické aktivity se stupněm malignity lidského astrocytomu. Dále autorka zjistila, že v nenádorové mozkové tkáni, v astrocytomu a v meningiomu je DPP-podobná aktivita odvozena od intracelulární DPP8/9 a že zvýšení DPP-podobné hydrolytické

aktivity u astrocytomů vysokého stupně malignity je zprostředkováno membránovou DPP-IV a fibroblastovým aktivačním proteinem (FAP). K dalším pozoruhodným výsledkům patří průkaz zvýšené aktivity receptorů biologicky aktivních mediátorů DASH molekul ve tkáni glioblastomu a souvislost DPP-IV zprostředkované degradace proonkogenního chemokinu SDF-1 a zvýšením exprese jeho receptoru CXCR4 v tomto nádoru.

Připojený soubor publikací autorky zahrnuje dvě původní práce a dva přehledové články, všechny tyto práce byly uveřejněny v mezinárodních časopisech s faktorem impactu. Pátou publikací je kopie plakátového sdělení a abstrakt tohoto sdělení uveřejněný rovněž v recenzovaném mezinárodním časopisu. Na dvou z těchto publikací je autorka disertační práce uvedena jako první z kolektivu autorů, na zbývajících třech je uvedena jako jeden ze spoluautorů.

K předložené disertační práci nemám žádné kritické připomínky. Téma práce je aktuální, metodická šíře je jistě nadstandardní. Získané výsledky přispívají k bližšímu poznání základních buněčných regulací ve vybraných nádorech centrálního nervového systému. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Odborná úroveň práce je nesporně vysoká. Je zřejmé, že autorka měla jasnou představu o cílech práce a postupu jejího řešení. Z interpretace získaných výsledků vyplývá, že autorka je s danou problematikou detailně obeznámena.

Otázky:

1. Ze získaných výsledků je patrná určitá diskrepance mezi histochemickou DPP-IV-like enzymatickou aktivitou ve tkáni astrocytomů a v buněčných kulturách glioblastomu. U astrocytomů se DPP-IV-like aktivita zvyšovala se stupněm malignity nádoru, zatímco v buněčných kulturách glioblastomu byla vyšší DPP-IV-like aktivita spojená s nižší proliferací buněk. Má autorka nějaké vysvětlení pro tyto rozdíly?
2. Proliferační aktivita nádorových buněk in vitro má často úzký vztah k diferenciaci buněk a jejich velikosti. Například u některých linií maligního melanomu rychle proliferující buňky jsou nízké diferencované a mají malou velikost. Diferencovanější velké buňky v těchto liniích vykazují naopak nízkou proliferaci. Bylo možné pozorovat podobný fenomén i v autorkou kultivovaných buňkách glioblastomu?

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Autorka prokázala, že má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorce předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul Ph.D za jménem.

Praha, 28. 5. 2009

Prof. MUDr. Václav Man
přednosta Ústavu patolog
Šrobárova 50
100 34 Praha 10

