

POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Téma disertační práce: Regulation of human carbonyl reductase 3 (CBR3) expression

Jméno studentky: Mgr. Petra Malátková

Jméno oponenta: RNDr. Miroslav Machala, CSc.

Předkládaná disertační práce Mgr. Petry Malátkové je zaměřena na studium regulace významného enzymu karbonylreduktázy 3 (CBR3, SDR21C2).

Teoretická část je přehledně napsána (ostatně se opírá o velmi komplexně pojaté review, jehož první autorkou kandidátka je. Cíle disertační práce jsou dobře formulovány a splněny. K dosažení těchto cílů je využito řady moderních metodických přístupů včetně silencing sledovaného genu, použití delečních konstruktů a luciferázového reportérového genu, stanovení hladin na úrovni mRNA (RT-PCR), blokování aktivace chemickými inhibitory MAPkinázové dráhy ERK1/2 či proteasomální degradace atd. Jádrem disertační práce jsou tři vědecké publikace, které vyšly v respektovaných zahraničních časopisech. Závěry jsou napsány konsistentně a přehledně.

První z prací předložených v rámci této disertace je vynikající review o humánních karbonylreduktázách, publikované v prestižním časopise *Current Drug Metabolism*. Touto publikací (vedle výborně napsané teoretické části) autorka prokazuje své velmi dobré teoretické znalosti komplexně zaměřené na rodinu SDR enzymů.

Druhá předložená publikace vznikla ve spolupráci s universitou v Kielu; je to velmi prestižní práce, která prioritně dokazuje regulaci karbonylreduktázy CBR3 transkripčním faktorem Nrf2 a inhibičním proteinem Keap1. Cenné je také to, že v rámci této práce byly také popsány hladiny CBR3 v různých in vitro modelech (A549, HepG2 aj.).

Třetí práce dokládá modulaci CBR3 prozánětlivými podněty a účast NF- κ B na regulaci tohoto genu v in vitro modelech HT-29 a HepG2. Tato zjištění otvírají novou oblast zkoumání úlohy CBR3 v prozánětlivých aj. procesech regulovaných NF- κ B.

Po formální stránce je disertační práce připravena velmi dobře. Výsledky jsou přehledně zpracovány a erudovaně komentovány. Získané výsledky jsou vědecky hodnotné a prioritní.

Dotazy:

- jaká role CBR3 je předpokládána v plicních epitelálních buňkách?
- jak si autorka vysvětluje vysokou luciferázovou aktivitu v delečním konstruktu - 350CBR3 (str. 91)?
- v práci akceptované pro časopis *BBRC* postrádám více experimentů, které by umožnily statistické vyhodnocení densitometrické analýzy Western blottingu (obr. 1 manuskriptu);

- v transfekčním experimentu nevidím zvýšenou expresi podjednotek p65 a p50 (obr. 3 manuskriptu).

Mgr. Petra Malátková prokázala výborně teoretické znalosti, zvládnutí širokého spektra molekulárně biologických metod a schopnost publikovat v prestižních zahraničních časopisech. Cíle práce byly splněny. Předložená práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a doporučuji ji k obhajobě.

V Brně, 5.5.2012

RNDr. Miroslav Machala, CSc.
Výzkumný ústav veterinárního lékařství,
Hudcova 70
62100 Brno