



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE
12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5
Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Vladimíry Horové

Mechanismus, regulace a využití TRAILem indukované apoptózy nádorových buněk

V disertační práci se Mgr. Vladimíra Horová, roz. Šourková zabývá objasněním některých aspektů regulace apoptotické signalizace prostřednictvím receptorů pro TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL). Disertační práce shrnuje výsledky tří tematicky propojených publikací v mezinárodních časopisech s impakt faktorem (FEBS Journal, Apptosis, PLOS One). Publikace jsou součástí předkládané disertační práce. U jedné publikace je Mgr. Horová první autorkou.

Disertační práce má 56 stran plus přílohy. Je psána srozumitelnou češtinou a je rozčleněna do 8 kapitol: 1. Úvod a cíle práce, 2 a 3 Abstrakty v českém a anglickém jazyce, 4. Literární přehled 5. Výsledky, 6. Diskuze a závěr, 7. Použitá literatura a 8. Přílohy.

Dílčí cíle studie jsou srozumitelně formulovány ve třech v úvodu práce. Literární přehled je přiměřený rozsahem. Autorka ve dvou podkapitolách přehledně a uceleně shrnuje dosavadní poznatky o ligandech a receptorech z rodiny TNF a detailně mapuje znalosti o studovaném cytokinu TRAIL, jeho receptorech a signálních drahách spouštěných aktivací těchto receptorů a faktorech, které ovlivňují rezistenci nádorových buněk k apoptoze indukované TRAILem. Obrázky a tabulka vhodně doplňují text a umožňují snadnou orientaci v problematice jednotlivých částí. Tato část je důkazem toho, že se autorka je se studovanou problematikou dobře seznámena. Následující kapitola shrnuje výsledky a přínos jednotlivých publikací, které jsou součástí předložené disertační práce. V kapitole „Diskuze a závěr“ autorka své výsledky konfrontuje se současným stavem znalostí a přehledně shrnuje. Práce je opatřena více jak 150 citacemi. Citace jsou voleny přiléhavě, přiměřený je i počet recentních prací. Rozsah citací odpovídá celkové výborné kvalitě práce. Kopie jednotlivých publikací autorky představují přílohovou část disertační práce. K práci nemám žádné zásadní připomínky.

Chtěl bych autorce položit následující otázky:

1. Jaký je osud aktivovaných TRAILových „death“ receptorů po endocytóze? Jak selektivní je jejich inkorporace do intraluminálních váčků multivesikulárních tělísek (MVB)?
2. Multivesikulární tělíška (MVB) mohou fúzovat buď s lysozomy což vede k degradaci obsahu MVB nebo s plazmatickou membránou což vede k uvolnění intraluminárních váčků, tzv. exosomů do extracelulárního prostoru. Jakou hrají roli tyto tzv. exosomy v propagaci případně inhibici apoptozy?

Závěr

Disertační práce přináší kvalitní, nové a významné informace. Dokazuje výbornou teoretickou připravenost autorky a schopnost samostatné vědecké práce. Přináší původní výsledky, které rozšiřují znalosti o mechanismech regulace TRAILem indukované apoptozy nádorových buněk. Doporučuji přijetí disertační práce Mgr. Vladimíry Horové jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti „Ph.D.“

15. srpna 2013
Ústav patologické fyziologie
Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Doc. MUDr. Jan Živný, Ph.D.