

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce "*Functional genomics of nuclear hormone receptors and their cofactors*"

Autor: Ing. Michal Pohludka

Předložená disertační práce má tradiční uspořádání, je sepsána v anglickém jazyce. Na prvních stranách uvádí autor cíle práce a strategii řešení těchto cílů. Je zřejmé, že výzkumný projekt byl dobře připraven a postup řešení byl systematický. Základem byla aplikace proteomiky ve funkční analýze vybraných nukleárních receptorů v buňkách modelového organismu *Caenorhabditis elegans*, od zjištění povahy proteinů, jejich lokalizace a dynamiky až po charakterizaci následků ztráty funkce těchto proteinů. V úvodu autor popisuje modelový organismus a možnosti jeho využití pro studium genových regulací a funkce proteinů. Dále autor shrnuje současné poznatky o jaderných hormonálních receptorech a jimi zprostředkované regulace transkripce. Detailně jsou popsány jaderné hormonální receptory u *Caenorhabditis elegans* a poruchy vývoje tohoto modelového organismu navozené alteracemi genu *nhr-40*. Oddíl Materiál a Metody demonstruje širokou škálu metod, které byly pro řešení projektu používány, zahrnující separaci a identifikaci proteinů, imunocytochemické metody, analýzu genových mutací a charakterizaci souvisejících poruch vývoje a chování modelového organismu. Ve výsledkové části jsou demonstrovány změny proteomu navozené alterací funkce genu *nhr-40* a z nich vyplývající poruchy myogeneze a struktury a funkce svalových buněk. Dále jsou popsány změny v chování (lokomočním fenotypu) související s mutací genu *nhr-40* a s ní související alterací proteomu. Ve třetí části výsledků je podrobně uvedena proteomická charakterizace receptoru NHR-60. V Diskusi autor zdůrazňuje význam proteomických technik pro získání nových poznatků o funkci proteinů a následků jejich alterací a porovnává své výsledky s nálezy v předcházejících studiích. V závěrečné stati jsou souborně uvedeny získané výsledky, především role receptoru NHR-40 v regulaci vývoje svalové komponenty stěny modelového organismu a význam NHR-40 pro synchronizaci metabolického stavu a vývojového programu. Proteomická charakterizace receptoru NHR-60 přinesla nové poznatky o jeho funkci a vztazích k ostatním nukleárním hormonálním receptorům. Následující seznam použité literatury uvádí 122 prací, včetně zcela recentních publikací. Připojen je přehled detegovaných proteinů a separátně jsou uvedeny proteiny s významně alterovanými chromatografickými profily. V závěru práce je uveden seznam publikací autora, které se týkají

tématu disertační práce a jeho ostatních odborných sdělení.

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 a vztahu alterací sledovaných proteinů k možným vývojovým poruchám. Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Odborná úroveň práce je nesporně vysoká. Je zřejmé, že autor měl jasnou představu o cílech práce a postupu jejího řešení. Z interpretace získaných výsledků vyplývá, že autor je s danou problematikou detailně obeznámen.

Otázka:

V lidských buňkách existují nukleární hormonální receptory (estrogenní, progesteronové, androgenní), jejichž detekce je využívána v diagnostice nádorů a pro hodnocení účinků některých protinádorových léků. Existuje lidský ekvivalent receptoru NHR-40? Je možné nějaké praktické (klinické) využití poznatků o receptoru NHR-40 a jeho alteracích?

Závěr:

Odborná úroveň předložené disertační práce je nadstandardní, práce splňuje po stránce obsahové i formální všechna přijatá kritéria. Autor prokázal, že má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul Ph.D za jménem.

Praha, 27. 5. 2009

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

