

Oponentský posudek na disertační práci

Jméno oponenta: Doc. RNDr. **Jan Brábek**, Ph.D.

Datum 23.10.2015

Autor: Mgr. **Aleš Drobek**

Název práce: **Regulation of leukocyte signal transduction by adapter proteins with special focus on Csk anchoring proteins**

Regulace leukocytární signalizace adaptorovými proteiny se speciálním zaměřením na Csk vazebné proteiny

Cílem disertační práce Mgr. Aleše Drobka bylo analyzovat úlohu dvou adaptorových proteinů, PSTPIP2 a LST1/A v signalizaci leukocytů. Oba tyto adaptory na sebe váží několik enzymů s inhibiční funkcí, což poukazuje na jejich úlohu v negativní regulaci signalizace.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktu v anglickém a českém jazyce následuje literární přehled, psaný dobrou angličtinou. Přehled je zahájen obecnou kapitolou o buněčné signalizaci, následují oddíly o jednotlivých relevantních oblastech signalizace: proximální receptorová signalizace, ITAM/ITIM, kinázy rodiny Src, PI3K, signalizace od Fc a B receptorů a pattern recognition signaling. Další kapitola stručně a přehledně shrnuje cíle práce. V klíčové kapitole Results and Discussion jsou v několika kapitolách přehledně shrnuty a kvalitně diskutovány výsledky disertační práce. Následuje stručné Shrnutí výsledků a vymezení příspěvku autora k jednotlivým publikacím, jichž je prvním autorem nebo spoluautorem. Disertační práce je uzavřena Přehledem literatury a souborem kopií jednotlivých autorových publikací. Detailní popis metod je samozřejmě zahrnut v příložených publikacích.

Autor ukázal, že absence PSTPIP2 vede ke zvýšené aktivitě signálních drah a zvýšenému štěpení IL-1 β v neutrofilech v odpovědi na celou řadu stimulací, a že vazba SHIP1 přispívá k potlačování zánětu zprostředkovanému adaptorem PSTPIP2. Tím, že autor popsal interakce adaptoru PSTPIP2 s kinázou Csk a fosfatázou SHIP1 tak významně přispěl k rozšíření současných znalostí o vzniku a vývoji zánětlivého onemocnění označovaného jako chronická multifokální osteomyelitida, které se rozvíjí u myši právě v důsledku deficiencie v expresi adaptoru PSTPIP2. Biochemická analýza druhého adaptorového proteinu, LST1/A, odhalila jako interakční partnery fosfatázy SHP-1 a SHP-2, které určují inhibiční úlohu tohoto adaptoru v signalizaci myeloidních buněk. Autorovy data, získaná při studiu role Csk v lymfoidních buňkách, podporují model nezastupitelné úlohy kináz rodiny Src v iniciaci B receptorové signalizace, která nemůže být kompenzována aktivitou kinázy Syk.

Vytčené cíle disertační práce byly jednoznačně splněny. Ve své práci autor využil velké množství metod molekulární a buněčné imunologie. Prokázal schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí.

Rovněž prokázal schopnost připravovat rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. Výstupem práce jsou tři takové publikace ve velmi dobrých časopisech (2 v Journal of Immunology a 1 v JBC).

Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na disertační práci a navrhuji její přijetí.

Po formální stránce nemám k práci připomínky - kromě překlepu přímo v názvu práce.

K práci mám následující otázky:

Už se skupině podařilo získat nějaká data ze studia fenotypu LST1/A deficientních myší?

Mohl by autor práce navrhnout nějakou záložní strategii pro identifikaci vazebných míst pro Csk na PSTPIP2?

Podpis oponenta:



Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.