

**Oponentský posudek na doktorskou disertační práci*****Mgr. Tomáše Valenty***  
**Nové komponenty signální dráhy Wnt**

Hned na úvod svého posudku bych chtěl konstatovat, že disertační práce Tomáše Valenty je dobrým příkladem toho, kam by měl mladý experimentátor biolog během svého PGS studia dospět – k osvojení velké šíře pokročilých technik molekulární a buněčné biologie včetně dokonalého zvládnutí metod umožňujících vizualizace a kvantifikace buněčných dějů. Zásadní úlohu pro úspěch vědecké výchovy Tomáše Valenty měl jistě jeho školitel, RNDr. Vladimír Kořínek CSc., který byl v poslední době tutorem a garantem několika skvělých prací diplomových a bakalářských. Zásadním faktorem pro skvělé vyznění disertační práce je výborně zvolené téma a cíle práce. Vzhledem k tomu, že studovaná problematika vhodně osciluje na hraně základního výzkumu a potenciální aplikovatelnosti na studium nádorů popř. regeneraci tkání či diferenciaci v širokém smyslu, bylo jistě její řešení pro doktoranda vzrušujícím dobrodružstvím.

Práce se skládá z 24 stránkového konciseho literárního přehledu, který vyčerpává problematiku mechanismů kanonické signalizace Wnt a části kombinující komentář a diskusi k příloženým publikacím. Zvolený formát se mi jeví jako optimální, diskuse vzhledem k sevřenosti tématu a návaznosti jednotlivých prací jako vhodně rozsáhlá. Je dobře, že literární úvod nebyl rozmělněn odbočkami k některým použitým modelům (*C. elegans*) nebo dějům (apoptosa). Cca 3 stránkové komentáře informativně postihují nejdůležitější aspekty jednotlivých publikací. Pro oponenta je příjemné číst text bez překlepů psaný kultivovaným odborným jazykem.

Největším kladem celé práce jsou výborné publikace, na nichž vzhledem k prvoautorství dvou z nich měl Tomáš Valenta jistě lví podíl. Tři ze čtyř uvedených prací byly publikovány v časopisech biologické první ligy s velmi vysokou citovaností (Nucleic Acid Research, EMBO Journal, Developmental Cell) poslední čtvrtá byla zaslána opět do vysoce kvalitního časopisu Apoptosis. Všechny publikace samozřejmě prošly náročným kvalifikovaným oponentním řízením a všechny je možné považovat za objevené, nejenom upřesňující již poměrně dobře známé fakty.

V první práci autoři objevili a poprvé popsali interakci mezi transkripčním faktorem TCF-4 a transkripčním korepresorem CtBP1, včetně charakterizace schopnosti CtBP1 reprimovat transkripční aktivitu promotoru závislého na signalizaci přes Tcf/ $\beta$ -kateninu. Druhá práce přímo navazuje na předcházející a charakterizuje unikátní funkci jednoho z CtBP asociovaných proteinů, HIC1, který mění lokalizaci CtBP do jaderně lokalizovaných tělísek. V této práci je prioritně popsána specifická vazba mezi HIC1 a důležitou komponentou Wnt signalizace, TCF-4. její důležitost m.j. spočívá v tom, že charakterizuje jeden z molekulárních mechanismů tumor-supresorové aktivity proteinu HIC1. Třetí práce vznikla ve spolupráci s laboratoří Marka Jindry a popisuje zajímavou funkční interakci dvou zcela odlišných signalizačních drah (Wnt na jedné straně a využívající jaderný receptor NHR-25 na straně druhé) na mimořádně vhodném modelu diferenciaci gonád *C. elegans*. Důležitým aspektem této práce je poukaz na mimořádnou evoluční konzervovanost popsané interakce mezi výše zmíněnými signalizačními drahami překlenujícími tak vzdálené taxony jako je háďátka a člověk. Poslední práce se zabývá vztahem mezi Wnt signalizací a apoptózou. Jasně ukazuje inhibiční účinek Wnt signalizace na apoptózu spuštěnou prostřednictvím vazby molekuly TRAIL na příslušné receptory. Jedním z mechanismů tohoto působení se zdá být inhibice exprese receptorů pro TRAIL – molekul DR4 a DR5 po aktivaci Wnt signalizace.

K předloženým publikacím bych měl několik zvědavých dotazů, které žádným způsobem nepoukazují na slabá místa předložené disertační práce.

*Vámi nově objevená interakce CtBP1 s TCF-4 byla provedena pomocí kvasinkového dvojhybridního screenu. Mohl byste komentovat jeho výsledek – kolik interakcí jste zachytili, charakterizovali, kolik mezi nimi bylo molekul s již popsanou interakcí s TCF-4?*

*Mohl byste podrobněji referovat o tzv. HIC1 těliscích? Kolik různých transkripčních faktorů zde může být zadržováno, jaká je jejich potenciální vazebná kapacita a selektivita, v jakých buněčných typech se nalézají?*

*Mohl byste zmínit ligandy lidských homologů NHR-25?*

*Máte nějakou představu o faktoru, který je na Rat2Wnt1 buňkách spoluodpovědný za kompletní inhibici apoptózy v testovaných B-buněčných liniích?*

Na závěr bych chtěl ještě jednou zhodnotit předloženou práci jako mimořádně kvalitní, v podstatě ukázkovou. Tomáš Valenta měl štěstí na výborného školitele a spolupracovníky, kteří mu umožnili pracovat na tak zajímavém tématu, kde se mohl na hraně vědeckého poznání ve velice kompetivní oblasti s potenciálně velkými aplikačními biomedicínskými výstupy.

Disertační práci Tomáše Valenty doporučuji k obhajobě a vysoce kladnému hodnocení členy Oborové rady doktorského studia ve studijním programu Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie.

Osobně přeji autorovi úspěšné pokračování skvěle nastartované vědecké kariéry kombinované se spokojeným osobním životem.

**Doc. RNDr. Jan Černý, PhD.**  
Oddělení vývojové biologie a imunologie  
PřF UK v Praze