

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Petra Drábera „Mechanisms of signal transduction by leukocyte surface receptors and transmembrane adaptor proteins“.

Disertační práce Mgr. Petera Drábera se zabývá molekulárními mechanismy signální transdukce po vytvoření imunologické synapse. V první části prostudoval transmembránový protein SCIMP exprimovaný na antigen prezentujících buňkách, a prokázal, že se jedná o pozitivní regulátor signalisace prostřednictvím MHCII glykoproteinů. V druhé části práce se zabýval rolí transmembránového adaptorového proteinu PRR7 v regulaci apoptózy T buněk a při signalizaci prostřednictvím T buněčného receptoru. Poslední část disertace se pak zabývá expresí fosfatasy CD148 v lidských T buňkách a analýzou jejího aktivačního i inhibičního účinku na buněčnou signalisaci prostřednictvím T buněčného receptoru.

Kandidátovi se pomocí řady biochemických, biofyzikálních a imunologických metod sahajících od klonování DNA a charakterisace proteinů až k průtokové cytometrii a konfokální a fluorescenční mikroskopii podařilo charakterisovat tři důležité složky signálních kaskád v imunologické synapsi. Jde podle mého názoru o velmi významné výsledky, které posunují naše pochopení molekulárních mechanismů těchto složitých procesů o důležitý kus dopředu. Všechny tyto výsledky už byly publikovány ve špičkových oborových časopisech a významný podíl kandidáta na jejich získání je z předkládané práce i z vlastních publikací zcela zřejmý, jakkoli skutečnost, že pracoval ve vynikající laboratoři špičkové evropské úrovně, mu jistě práci usnadnila.

Práce sestává ze shrnutí na 37 stránkách, k němuž jsou přiloženy reprinty tří klíčových publikací, které shrnují výsledky, jež kandidát při práci na této disertaci získal. Souhrn práce i autoreferát jsou přehledné a srozumitelně sumarizují použité metody a získané výsledky.

K práci nemám žádné formální připomínky, jen námět k diskusi. V této práci jde mj. o objev proteinů s velmi důležitou funkcí „lešení“ složitých komplexů proteinů při přenosu signálů uvnitř buňky. Protein-proteinové interakce jsou v dnešní biochemii i medicíně stále významnějším předmětem výzkumu i cílem terapeutického zásahu. Pro vývoj potenciálních terapeutik však potřebujeme velmi přesně charakterisovat příslušnou interakci na strukturní úrovni. Rád bych proto položil následující otázky:

- je známo něco o struktuře proteinů SCIMP a PRR7 nebo alespoň jejich cytoplasmatických domén ? Plánuje ve věci strukturní charakterisace kandidát další experimenty?

- identifikace interakce proteinu SCIMP s kinasami Lyn a Csk je velmi zajímavá z funkčního i strukturního hlediska. Přemýšlel kandidát o kvantitativní a/nebo strukturní charakterisaci této interakce (rentgenostrukturní analýza, kalorimetrie, povrchová plasmonová resonance)?

Závěrem rád konstatuji, že práci Mgr. Petera Drábera považuju za mimořádně kvalitní a podle mého názoru více než splňující požadavky kladené na disertační práci v oboru imunologie. Plně ji proto doporučuji jako podklad pro další řízení k udělení hodnosti PhD.

V Praze, 3.12. 2011

Jan Konvalinka