

Oponentský posudek:

Mgr. Martina Dvořáková

Funkční role SOX2 v neurosenzorickém vývoji vnitřního ucha

Disertační práce Mgr. Martiny Dvořákové, zaměřená na úlohu transkripčního faktoru SOX2 v organogenezi sensorických orgánů, je na vysoké úrovni a to nejen po vědecké, ale též vizuální stránce. Práce je vypracována pečlivě, jasně a výstižně. Úvod do problematiky je přehledný, i když popisované téma není jednoduché. Anatomie sensorických orgánů je složitá a jejich organogeneze komplexní. Výsledky byly získány in vivo na myších modelech tkáňově-specifických delecí studovaných genů, které jsou fyziologicky relevantní. Práce je dokumentována množstvím atraktivních mikroskopických obrázků, z nichž některé jsou až pointilistického charakteru. Kvalitu prezentované mikroskopie bych zde rád vyzdvihl. Je neobvyklé aby jedna disertační práce obsahovala tolik esteticky poutavého a zároveň informačně hodnotného obrazového materiálu. V prezentovaném výzkumu byly využity unikátní typy barvení, např. postup umožňující specificky značit efemerní a afemerní nervová vlákna. Diskuse pak zasazuje výsledky do kontextu existující literatury. Měl bych jedinou malou výtku, a to že autorka v abstraktu nevysvětluje co znamená zkratka CKO.

Práce je postavena na dvou publikacích v impaktovaných časopisech, kde je Mgr. Dvořáková první autorkou, jedné publikaci spoluautorské, ale obsahuje i nepublikovaná data. Zpracování disertační práce a dosažené výsledky ukazují, že autorka je schopna samostatné vědecké činnosti. Vzhledem ke kvalitě předložené práce proto jednoznačně doporučuji přijetí k obhajobě titulu Ph.D.

Autorce bych rád položil několik doplňujících otázek.

1. Je vývoj myšího a lidského ucha podobný? Lze výsledky získané u myši extrapolovat na člověka? Jsou SOX2, ISL1, Neurod1, FOXG1 konzervované mezi člověkem a myší?
2. Problémy se sluchem často nastávají u starších lidí. Co myslíte že by se stalo, kdybyste SOX2 odstranila až u dospělé myši pomocí inducibilního konstruktu ISL1-CreERT2 nebo FOXG1-CreERT2?
3. Myslíte, že byste po expresi NUMB z *ISL1* promotoru dostala výsledky podobné jako u vaší ISL1-cre Sox2 CKO myši?
4. Kdybyste vytvořila knockin SOX2 v lokusu pro ATOH1 (jedna alela ATOH1 by byla nahrazená SOX2), tj. kdyby SOX2 byl regulovaný jako ATOH1, očekávala byste nějaký vývojový efekt?
5. Můžete spekulovat proč dochází k apoptóze u neuronů ve vestibulárním a spirálním ganglionu při absenci vlasových buněk u ISL1-cre Sox2 CKO embryí? Jsou známy faktory kterými vlasové buňky neurony podporují?
6. Je vývojový defekt vnitřního ucha v ISL1-cre Sox2 CKO vždy stejný, nebo se u jednotlivých myší liší?
7. Myslíte si, že postnatální letalita u Foxg1-cre, Sox2 CKO má stejný důvod jako postnatální letalita u ISL1-cre Sox2 CKO myší? Jaký mají tyto letality důvod?
8. Uvádíte, že u Sox2+/f, Foxg1-cre myší nebyl zaznamenán žádný vývojový problém, na rozdíl od Sox2f/f, Foxg1-cre. Máte důkaz, že hladina SOX2 byla u Sox2+/f, Foxg1-cre nižší než u WT myší?
9. Mají vaše modely změny ve vaskularizaci? Vývoj vaskulárního a nervového systému je v mnohém podobný.
10. Kdybyste měla neomezené finanční možnosti, jak byste v tomto výzkumu pokračovala?

Mgr. Jakub Rohlena, Ph.D.

Biotechnologický ústav AVČR,

BIOCEV, Průmyslová 595,

25250 Vestec

13. 8. 2020