

V Praze dne 3.9.2021

Věc: Posudek disertační práce

Student: MUDr. Bc. Filip Kaššák

Název práce: „Gene expression regulation by nuclear receptors in a specific metabolit kontext – evolutionary perspective“

Obor: Biologie a patologie buňky
Školitel: MUDr. Zdeněk Kostrouch, CSc.

Vážený pane doktore,
se zájmem jsem si přečetl výše specifikovanou disertační práci. Jednotlivé aspekty hodnotím následovně:

Aktuálnost řešeného tématu: Téma práce je velmi aktuální. V Evropě se s nově diagnostikovaným onkologickým onemocněním potýká každý rok 3 miliony lidí. V důsledku zlepšování lékařské péče a nových vědeckých objevů je šance na přežití každý rok o 3% vyšší. Hlubší pochopení mechanismů souvisejících se vznikem a progradací nádorových onemocnění je proto aktuální a důležité téma.

Použité metody a postupy: Hlavním cílem práce bylo objasnit regulaci genové exprese specifickými jadernými receptory. Toho bylo docíleno komplexním postupem od laboratorní kultivace *Trichoplax adhaerens* až po moderní metody genové manipulace jako je editace pomocí CRISPR/Cas9 systému až po vyhodnocování metodami qPCR/ddPCR a moderními mikroskopickými přístupy. Metody byly vhodně zkombinované a vedly k plánovanému výsledku.

Výsledky – nové vědecké poznatky: Autor práce prezentuje dosažení nových vědeckých poznatků. Mezi ně patří identifikace blízkého ortologu lidského RXR u *Trichoplax adhaerens*, identifikace skutečného ortologu mediátorové podjednotky 28 u *Caenorhabditis elegant*. V práci je také nově popsána mutace genu *THRB* u pacientů s RTH β . Výsledky práce hodnotím kladně. Zvláště pak možnost aplikace v molekulární a klinické onkologii je velmi aktuální směr výzkumu.

Disertační práce obsahuje 5 publikací v impaktovaných časopisech, které se vztahují přímo k jejímu tématu. MUDr. Bc. Kaššák je prvním autorem u dvou z nich, čímž dokládá způsobilost k prezentaci vlastních výsledků na mezinárodní odborné úrovni.

Formální zpracování: Práce je napsaná na 102 stránkách a je rozdělena do 6 kapitol. Práce je psána po formální i jazykové stránce na vysoké úrovni a považuji ji za zcela vyhovující. Jako výtku mám chybějící seznam zkratk.

Význam práce pro další rozvoj vědního oboru: V předkládaném výzkumu vidím velký potenciál. Zavedení nového modelového organismu pro studium v molekulární onkologii je kvalitní vědecký výsledek.

Závěr posudku: Disertační práce jasně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“, které jednoznačně doporučuji.

Otázka 1.: V kapitole 2.1.3 je popisována *in silico* analýzy struktury mutovaného receptoru TR β . Jak by autor zhodnotil možnost odchylky ve výsledné struktuře v porovnání s použitím přípravy a analýzy krystalu *in vitro*?

Otázka 2.: V kapitole 2.2.3. je popisována exprese proteinu RXR. Jaká byla autorova zkušenost s výtěžností, zvláště pak s poměrem rozpustné u nerozpustné frakce ve fázích purifikace?

Otázka 3.: V závěru práce autor předkládá své výsledky jako možnost pro aplikaci v molekulární a klinické onkologii. Jak konkrétně by tato aplikace mohla vypadat?

Mgr. Ivan Leontovyč Ph.D.

Institut klinické a experimentální medicíny
Víděňská 1958/9
140 21, Praha 4
+420 236 055 448
ivan.leontovyc@ikem.cz

