

# Posudek školitele disertační práce

**Autor práce:** MUDr. Filip Kaššák, BSc.

**Název práce:** Gene expression regulation by nuclear receptors in a specific metabolic context – evolutionary perspective / Regulace genové exprese jadernými receptory ve specifickém metabolickém kontextu – evoluční perspektiva

**Místo a rok vypracování:** Vestec, Biocev, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, 2021.

Předkládaná disertační práce vznikla na základě projektů a z nich vycházejících publikací zaměřených na odhalení evolučně zachovalých mechanismů integrujících genovou expresi se strukturním a funkčním stavem organismů. Experimentální práce, na které se MUDr. Kaššák podílel, byla publikována v pěti publikacích.

Jde o následující publikace:

1. **Kaššák F**, Chughtai AA, Kaššák S, Kostrouchová M. : Caenorhabditis elegans Perilipin Is Implicated in Cold-Induced Lipolysis and Inhibits Autophagy in Early Embryos. Biol (Praha). 2020;66(5-6):179-185. PMID: 34087974.
2. Novotný JP, Chughtai AA, Kostrouchová M, Kostrouchová V, Kostrouch D, **Kaššák F**, Kaňa R, Schierwater B, Kostrouchová M, Kostrouch Z: Trichoplax adhaerens reveals a network of nuclear receptors sensitive to 9-cis-retinoic acid at the base of metazoan evolution. PeerJ. 2017 Sep 29;5:e3789. doi: 10.7717/peerj.3789. eCollection 2017. PMID: 28975052.
3. Kostrouchová M, Kostrouch D, Chughtai AA, **Kaššák F**, Novotný JP, Kostrouchová V, Benda A, Krause MW, Saudek V, Kostrouchová M, Kostrouch Z.: The nematode homologue of Mediator complex subunit 28, F28F8.5, is a critical regulator of C. elegans development. PeerJ. 2017 Jun 6;5:e3390. doi: 10.7717/peerj.3390. eCollection 2017. PMID: 28603670.
4. **Kaššák F**, Hána V, Saudek V, Kostrouchová M. Novel Mutation (T273R) in Thyroid Hormone Receptor  $\beta$  Gene Provides Further Insight into Cryptic Negative Regulation by Thyroid Hormone. Folia Biol (Praha). 2017;63(2):60-66. PMID: 28557707.
5. Chughtai AA, **Kaššák F**, Kostrouchová M, Novotný JP, Krause MW, Saudek V, Kostrouch Z, Kostrouchová M. : Perilipin-related protein regulates lipid metabolism in C. elegans. Chughtai AA, **Kaššák F**, Kostrouchová M, Novotný JP, Krause MW, Saudek V, Kostrouch Z, Kostrouchová M. PeerJ. 2015 Sep 1;3:e1213. doi: 10.7717/peerj.1213. eCollection 2015.

MUDr. Filip Kaššák se podílel na experimentální práci, analýze výsledků výše uvedených prací a zásadním autorským přínosem zasluhujícím první autorství na práci charakterizující mutace receptoru thyroidního hormonu beta (THRB) ve vztahu k syndromu resistance k thyroidnímu hormonu (Thyroid hormone resistance, Resistance to thyroid hormone (RTH)). Dále se jako první autor podílel na práci charakterizující Perilipin v modelovém organismu *Caenorhabditis elegans*.

Primárním úkolem experimentální práce a předpokládané disertace bylo přispět k bližšímu molekulárnímu pochopení negativní regulace genové exprese jadernými receptory a obecně transkripci aktivujícími transkripčními faktory. Cílem vědecké práce Dr. Kaššáka bylo přispět k pochopení regulace genové exprese jadernými receptory a to v zaměření na mechanismy genové regulace, které umožňují

tkáňově a genově specifickou modulaci hlavních signálů transkripčních faktorů. V případě jaderného receptoru THRB je tato vlastnost zviditelněna poruchou negativní zpětné vazby, která je podkladem pro udržování euthyroidní hladiny triiodothyroninu regulací specifických genů v hypothalamu a v adenohipofýze a vede ke stavům popisovaným jako RTH syndrom.

Dr. Kaššák dosáhl velmi impresivních výsledků molekulární charakterizací mutovaných receptorů THRB u pacientů vykazujících symptomy RTH syndromu. Výsledky umožnily vytvoření konceptu presentovaném v primární vědecké publikaci a v nyní předkládané disertační práci, který ukazuje, že pro negativní zpětnou vazbu výše popsané regulace, jsou nepostradatelné struktury THRB primárně zajišťující jeho transkripčně aktivační funkce. Jinými slovy, molekulární charakterizace jednotlivých mutovaných receptorů svědčí pro existenci genově specifické regulace, která přeměňuje primárně aktivační signál v signál inhibující genovou expresi.

V pracích, které byly zaměřené na identifikaci a charakterizaci Mediátorové podjednotky MDT-28 (ortholog MED28) a PLIN-1 (který byl původně nesprávně zařazen ve světových databasích jako ortholog MED28), se Dr. Kaššák autorsky podílel jak na experimentální práci, tak na interpretaci výsledků a přípravě publikací. Hlavní autorský přínos pak měl v charakterizaci PLIN-1 a jeho zapojení do lipolýzy a autofagie v *C. elegans*. Orthologní proteiny MED28 mají zatím pro Mediátorové podjednotky (vyjma modulu CDK) ojedinělý potenciál inhibovat regulaci genové exprese. V rovině hypotetické zůstává možnost, že negativní zpětná vazba uplatňující se v RTH syndromu se odehrává na úrovni interakce Mediátorového komplexu s jaderným receptorem.

Z projektu, který se týká regulační sítě jaderných receptorů v *Trichoplax adhaerens*, což je v současné době zástupce evolučně nejstarších živočichů, Dr. Kaššák využil analýzu vzájemných vztahů čtyř jaderných receptorů, které jsou přítomny v genomu tohoto relativně primitivního organismu. Tato regulační síť pravděpodobně tvoří základ, na kterém se vytvořily evolučně modernější regulace, jako je regulace receptorem pro thyroïdní hormon, včetně negativní zpětné vazby viditelné v RTH.

These je psána velmi čtivým a informativním způsobem a je napsána velmi dobrou a jazykově bohatou angličtinou. Dobře rozděljuje části získané kolektivním autorským přístupem a části, které byly primárními projekty Dr. Kaššáka.

Práci doporučuji k obhajobě a děkuji za přínos MUDr. Filipa Kaššáka v projektech výzkumné skupiny.

13. 6. 2021

MUDr. Zdeněk Kostrouch, CSc.

Školitel

Biocev, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Průmyslová 595,

252 50 Vestec

Česká republika

Email: Zdenek.Kostrouch@lf1.cuni.cz