

Oponentský posudek dizertační práce Mgr. Terezy Turkové „Role řízené tkáňově-specifické produkce ISWI proteinu Smarca5/Snf2h v myší krvetvorbě.“

V předkládané dizertační práci autorka shrnuje a diskutuje výsledky své práce zabývající se úlohou SMARCA5 proteinu v buněčné diferenciaci. Práce je podložena souborem čtyř původních prací publikovaných mezi lety 2019 až 2024, z nichž Mgr. Turková je třikrát spoluautorkou a jednou první autorkou v *Communication Biology*, což je prestižní časopis z rodiny *Nature*.

V úvodní části autorka přehlednou formou prezentuje ISWI ATPázu SMARCA5, jejích sedm vazebných komplexů, které determinují specifitu funkce SMARCA5 v remodelaci chromatinu v rámci epigenetických regulací buněčné diferenciaci. Následuje přehled delečních a transgenních myších modelů tohoto genu, z nichž většina pochází z pracoviště školitele a část z nich je předmětem této dizertační práce. Úvod do problematiky je prezentován přehledným způsobem, škoda jen, že chybí podobně koncipovaný úvod do myší krvetvorby, který by čtenáři usnadnil sledovat návaznost jednotlivých experimentů. Silnou stránkou dizertační práce je využití komplexních metodických přístupů, které zahrnují kombinace genetických a genomických nástrojů a metod molekulární biologie při studiu buněčné diferenciaci a krvetvorby. Tímto přístupem byla získána řada prioritních výsledků, které potvrzují úspěšnou vědeckou práci autorky a zároveň vysokou odbornou úroveň pracoviště školitele.

Z publikovaných výsledků autorky, které tvoří součást dizertace bych vyzdvihl přípravu hypofunkční alely *Smarca5* genu, která měla za následek akumulaci hematopoetických progenitorů nebo zjištění, že snížená exprese SMARCA5 postihuje především diferenciaci vedoucí ke vzniku lymfocytů, méně pak erythropoézu. Zajímavým nálezem je epigenetická regulace hladiny SMARCA proteinu nezávislá na cis-regulačních sekvencích. Kombinací transgeneze a cílené mutageneze *Smarca5* genu autorka prokázala, že remodelace chromatinu řízená SMARCA5 ATPázou je pro krvetvorbu nepostradatelná, především pro B lymfocyty.

Po formální stránce je práce téměř bezchybná, nemám žádné zásadní připomínky, jen pro úplnost bych zmínil několik nepřesností, které ale nesnižují celkovou kvalitu dizertační práce.

Str 16 a dále. *Acf1* je staré označení genu *Baz1a*. Symbol *Acf1* je v platné genetické nomenklatuře myši vyhrazen pro gen albumin conformation factor 1.

Str. 4, 141, a další „Exprese SMARCA5 transgenu vedla k záchraně embryonální letality“ v češtině by lepší znělo „k zábraně embryonální letality“.

Str. 141 „dochází k akumulaci multipotentních hematopoetických progenitorů (MPP)“ zde není jasné u kterého ze studovaných genotypů.

K diskusi bych rád přispěl dvěma obecnými dotazy:

Prokázali jste regulaci exprese *Smarca5* genu na úrovni proteinu, nezávislou na promotoru. O jaké mechanismy regulace by se mohlo jednat?

Jaké nové trendy a experimentální přístupy lze očekávat ve studiu *Smarca5* genu v buněčné diferenciaci a nádorové transformaci?

Závěrem bych rád zdůraznil, že předložená práce představuje moderní mnohostranný přístup k identifikaci a funkční charakterizaci molekulárních mechanismů buněčné diferenciaci řízených *Smarca5* genem. Proto jednoznačně doporučuji práci Mgr. Terezy Turkové přijmout v předložené formě k obhajobě titulu Ph.D.



Prof. MUDr. Jiří Forejt, DrSc.

V Praze 5.5. 2024