

Oponentský posudek dizertační práce

Epitranskriptomika a kardioprotektivní intervence

Autor dizertační práce: Mgr. Daniel Benák

Vedoucí dizertační práce: RNDr. Markéta Hlaváčková, Ph.D.

Oponent dizertační práce: Ing. Romana Bohuslavová, Ph.D.

Datum: 27.5.2024

Tato dizertační práce vychází ze zjištění shrnutých do tří původních publikací. Mgr. Benák je uveden jako první autor ve dvou výše zmíněných publikacích. Na základě těchto publikací byly napsány tři přehledové články, v nichž je Mgr. Benák vždy prvním autorem.

V první publikaci se autor zaměřil na výběr nejlepšího referenčního genu pro analýzu genové exprese v chronicky hypoxickém srdci potkana. Druhá publikace zkoumá na potkaním myokardu vliv pohlaví na hladinu regulátorů N6-methyladenosinu v postnatálním vývoji. Výsledky publikované ve třetí publikaci potvrzují, že hladovění indukuje kardioprotektivní epitranskriptomické regulace.

Dizertační práce je psána v anglickém jazyce v předepsaném formátu. Začíná krátkým Úvodem, kde autor vysvětluje důležitost studia vlivu epitranskriptomických regulací v srdci vystavenému hypoxii nebo hladovění. Kapitola Přehled literatury poskytuje stávající poznatky o modifikátorech RNA v oblasti epitranskriptomiky a jejich význam ve fyziologii srdce. Tato kapitola je obohacena o vysvětlující ilustrace vytvořené pomocí programu BioRender, které jsou použité v původních publikacích. Na literární přehled navazuje kapitola Materiál a metody, kde jsou popsány všechny použité metodické postupy. V kapitole Výsledky, jsou shrnuty výsledky publikované ve třech původních publikacích na jejichž základě byly napsány tři přehledové články. Navazuje Diskuze, kde autor diskutuje dosažené výsledky v návaznosti na aktuální úroveň znalostí o dané problematice. V kapitole Diskuze jsou porovnány výsledky s dříve publikovanými zjištěními. Tato práce ukazuje na důležitou roli dvou demethyláz a to FTO a ALKBH5, které jsou spojovány s kardioprotektivním efektem, a jsou jak v hypoxii tak i u hladovějících potkanů významně navýšené. Závěrečnou kapitolou je Shrnutí, kde jsou shrnuty hlavní poznatky prezentované v práci a to, že regulace epitranskriptomických modifikací hraje důležitou roli v kardioprotekci při hladovění, což otevírá možnosti pro terapeutické využití.

Oceňuji minimální počet chyb v textu. Mám jen malou formální výtku k níže zmíněným nedostatkům, které jsou opravdu zanedbatelné:

1. V kapitole 4.1.1.3. chybí odkaz na tabulku s daty.
2. V tabulkách č.1, 2, 3 je uvedena zkratka pro Catalog number (nr). Pro číslo se v angličtině používá zkratka no..
3. V obrázku 19 nejsou vysvětlené zkratky F a C

Celkově formu i obsah hodnotím velice pozitivně. Jde o velice kvalitní práci vycházející z výsledků publikovaných v mezinárodních časopisech. Vysoká odborná úroveň předloženého textu a připojených publikací prokazují, že Mgr. Daniel Benák dosáhl řady důležitých výsledků a splnil všechny formální požadavky doktorského studijního programu Fyziologie živočichů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy. Doporučuji disertační práci Mgr. Daniela Benáka k obhajobě.

Romana Bohuslavová

Romana Bohuslavová, Ph.D.
Laboratoř molekulární patogenetiky
Biotechnologický ústav AV ČR
BIOCEV, Center of Excellence
phone: (+420) 32587-3794
email: romana.bohuslavova@ibt.cas.cz

Otázky:

1. V případě tabulky 5 jsou uvedena data glykémie u hladovějících potkanů bez směrodatných odchylek. Znamená to, že všechna zvířata měla úplně stejnou glykémii?
2. Mohl byste zkusit vysvětlit zvýšení hladiny proteinu FTO, když genová exprese tohoto genu na úrovni mRNA zvýšena nebyla? Myslíte si, že je možné detekovat zvýšenou hladinu FTO na úrovni mRNA? Pokud ano, kdy?
3. Ve vaší studii jste detekovali zvýšené hladiny HRNPD peptidu v hypoxických levých srdečních komorách. Bylo publikováno, že tento peptid stabilizuje transkripční faktor Hif1a na úrovni mRNA. Předchozí výzkum ukázal, že HIF1a je primárně regulován na úrovni proteinů. Myslíte si, že by tento peptid mohl být zodpovědný za posílení adaptace na hypoxii? Mohl byste se pokusit vysvětlit tento potenciální mechanismus?
4. Z vašich dat je zřejmé, že existuje rozdílná regulace kardioprotekce u hladovějících zvířat a zvířat v hypoxii na epitranskriptomické úrovni, přičemž oba dva modely ukazují na stejnou úroveň kardioprotekce při rozvoji infarktu myokardu. Napadají Vás možné mechanismy kardioprotekce těchto dvou modelů?
5. Plánujete dále zkoumat roli regulátorů na úrovni epitranskriptomiky v kardioprotekci a potvrdit přesný mechanismus regulace?