

Posudek dizertační práci Mgr. Monika Baxa

The Generation of Transgenic Huntington's Disease Miniature Pig

(doktorská práce)

Doktorská práce je vypracována v anglickém jazyce s výbornou gramatickou úrovní. Práce obsahuje velmi podrobný a dobře uspořádaný přehled současných znalostí o Huntingtonově nemoci (HD), vše je korektně citováno. Výsledková část je tvořena úctyhodným počtem sedmi publikovaných článků v impaktovaných časopisech. Velmi oceňuji uvedení hlavních cílů pro každou publikaci, čímž je jasně patrné jak jednotlivé publikace doplňují dizertační práci jako celek a vzájemně na sebe navazují. Diskuse navazuje na výsledkovou část a shrnuje veškeré poznatky získané během dizertační práce, zde bych lehce vytkl hloubku diskuse, kde si myslím bylo více prostoru pro diskutování takto rozsáhlého souboru dat. Celkově dizertační práci hodnotím velice pozitivně a jednoznačně doporučuji udělení titulu PhD.

Vzhledem k mé práci omezené pouze na myší modely a různé metody transgenese a fenotypové analýzy myších modelů, jsem o transgenním přístupu u prasete četl s velkým nadšením a velice rád bych vyzdihl pár otázek k obecné diskusi. Otázky nikterak nesnižují kvalitu práce, jen možná trochu rozšiřují z mého pohledu kratší diskusi v dizertační práci.

- 1) Transgenní technologie u prasete, jaké existují současné metody přípravy transgenních prasat? Existují ustanovené linie prasečích kmenových buněk? Proč byla vybrána virová metoda transgenese?
- 2) Molekulární mechanismus patologické funkce mtHtt? Jsou známé dráhy zapojené do toxického účinku mutovaného huntingtinu, může být nějakým způsobem proteasomová degradace protektivní? Může být zapojena autophagická dráha do regulace odpovědi na mthuntingtin?
- 3) To že se jedná o velice žádané téma výzkumu svědčí i publikace Yan et al., 2018 v časopise Cell, mohla byste krátce zmínit či porovnat v čem si myslíte, že tato práce byla natolik unikátní, že byla publikována takto? Pro někoho úplně mimo oblast výzkumu HD, se jeví, že kromě transgenní technologie se jedná a velice podobnou práci a tedy, že i výsledky v této dizertační práci mohli být publikovány podobně.
- 4) Diskutovala jste, že myší model není příliš vhodný pro výzkum HD a že prasečí je výrazně lepší i pro potřeby vývoje léků a léčivých strategií. Nicméně existuje i model HD na primátech, kteří jsou k člověku ještě blíže jak geneticky tak fyziologicky, mohla byste prosím zkusit porovnat i tyto modely? A je možné ve výzkumu HD využít i přístupu in-vitro, například na iPS buňkách derivovaných přímo z pacientů?
- 5) Technická otázka, při random inzerci vašeho konstruktu, analyzovali jste geny v přilehlé oblasti, zdali exprese genů v okolí není ovlivněna přítomností exogenního Htt?

Ve Vestci

22.11. 2019

Mgr. Jan Prochazka PhD