

## Posudek školitele na diplomovou práci

X školitelský posudek

Jméno školitele: **Hana Hanzlíková**

Datum: 7.9. 2023

Autor: **Barbora Kuttichová**

Název práce: **ADP-ribosylace v ARH3-deficientních buňkách a její vliv na buněčné funkce**

### **Zadané cíle práce, včetně tématu literárního přehledu:**

ADP-ribosylace je klíčovým procesem, který ovlivňuje různé buněčné mechanismy, včetně opravy DNA. Tato modifikace je katalyzována poly-ADP-ribózovými polymerázami (PARPs) a zahrnuje přenos jednotek ADP-ribózy z redoxního kofaktoru NAD<sup>+</sup> na různé proteiny, včetně histonů. K udržení buněčné homeostázy, je nezbytné, aby byly ADP-ribózové řetězce rychle rozkládány za pomoci enzymu nazývaného ADP-ribosyl glykohydroláza. V tomto procesu hraje významnou roli poly-ADP-ribózová glykohydroláza (PARG), která je schopna efektivně rozkládat ADP-ribózové řetězce, s výjimkou terminálních ADP-ribózových jednotek. Pro odstranění těchto terminálních mono-ADP-ribózových jednotek jsou zapojeny dvě glykohydrolázy, TARG a ARH3. Hlavním cílem diplomové práce bylo charakterizovat buňky z pacientů s mutacemi v genu pro ARH3 a vyvinout nástroje umožňující lepší pochopení molekulárního mechanismu, kterým tyto mutace ovlivňují proces ADP-ribosylace, a jak přispívají k rozvoji související neurologické nemoci. Byly měřeny hladiny proteinu ARH3 a zaznamenáno zvýšení mono-ADP-ribosylace ve fibroblastech pacientů s mutacemi ARH3. Dále byla zkoumána citlivost těchto buněk na inhibitory PARP, které by mohly mít terapeutický potenciál. Pro hlubší porozumění vlivu narušené ADP-ribosylace na strukturu a vývoj mozku byly vytvořeny indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSCs) z fibroblastů pacientů a mozkové organoidy. Tyto organoidy odvozené od pacientů poskytují modelový systém pro studium vlivu narušené ADP-ribosylace na strukturu a vývoj mozku a mohou přinést nové poznatky o patogenezi neurologických poruch.

### **Přístup studenta k práci s literaturou:**

Barbora v rámci svého výzkumu projevila aktivní přístup k práci s literaturou, který se zaměřoval na pacienty s mutacemi v genu ARH3. Její přístup byl systematický a důkladný, neboť sbírala a analyzovala záznamy o jednotlivých mutacích a jejich souvisejících fenotypech. Zároveň se zajímala o molekulární podstatu ADP ribosylace, aby hlouběji porozuměla problematice. Kromě toho poukázala na svůj zájem a angažovanost i tím, že se během celého studia aktivně účastnila laboratorních journal klubů, kde prokázala svou schopnost prezentovat vybrané články svým kolegům.

### **Přístup studenta k práci v laboratoři (přístup při učení se nových metod, aktivita, samostatnost, systematická práce i docházky do laboratoře):**

Barbora prokázala v laboratoři výjimečný přístup k práci. Nejprve se naučila základní metody molekulární a buněčné biologie, které efektivně využila ve svém vlastním výzkumném projektu. Poté se oddaně pustila do reprogramování fibroblastů získaných od pacientů. Při reprogramování fibroblastů prokázala nejen vůli učit se novým věcem, ale také odhodlání, protože tato práce vyžadovala měsíční pobyt ve spolupracující laboratoři během léta a následnou dennodenní péči o buňky. S tímto velmi oddaným přístupem, kterého si

velmi vážím, chutí k práci a úsilím, Barbora pokračovala při kultivaci mozkových organoidů. Navíc se aktivně účastnila týdenních laboratorních meetingů, kde prezentovala výsledky své práce. Tato aktivita jí umožnila hlouběji proniknout do oboru a sdílet své poznatky a názory s ostatními. Celkově Barbora prokázala pozitivní přístup k práci, zahrnující aktivní učení se nových metod, samostatnost, systematickosti práce a vysokou docházku do laboratoře.

#### **Přístup studenta při sepisování práce:**

Se stejným odhodláním a nasazením přistoupila Barbora k sepisování své diplomové práce. Pracovala velmi dobře na návrhu kapitol a strukturování výsledků své práce. Během schůzek týkajících se psaní diplomové práce byla vždy dobře připravena a úspěšně začleňovala dohodnuté body a připomínky. Je důležité zdůraznit, že zejména diskuze se zhostila bravurně a samostatně. Celkově, Barbora byla při psaní své diplomové práce zodpovědná, víceméně samostatná a úspěšně se vyrovnala s tímto náročným úkolem.

#### **Splnění cílů práce a celkové hodnocení:**

Barbora se v rámci své disertační práce věnovala problematice ADP-ribosylace, s důrazem na pacienty s mutacemi v genu ARH3. Jejím cílem bylo charakterizovat buňky pacientů s těmito mutacemi a zkoumat, jak tyto mutace ovlivňují proces ADP-ribosylace a přispívají k neurologickým onemocněním. Zaznamenala zvýšenou mono-ADP-ribosylaci u pacientů a studovala citlivost jejich buněk na inhibitory PARP s potenciálním terapeutickým významem. Vytvořila indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSCs) a mozkové orgánoidy pro výzkum vlivu narušené ADP-ribosylace na strukturu a vývoj mozku. Celkově lze říci, že Barbora úspěšně splnila své hlavní cíle a přinesla významný příspěvek k dalšímu výzkumu v této oblasti. Barbora prokázala mimořádný přístup k práci a zájem o svůj výzkum. V laboratoři projevila vůli učit se novým metodám, aktivitu, samostatnost a pečlivost při práci s buňkami. Při sepisování diplomové práce prokázala zodpovědnost, samostatnost a schopnost strukturovat a diskutovat výsledky své práce. Celkově lze říci, že Barbora byla výborným studentem a její práce a přístup k výzkumu si zaslouží vysoké hodnocení.

Návrh hodnocení školitele:

výborně  velmi dobře  dobře  nevyhověl(a)

Podpis školitele:

