



Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Jarmily Hnilicové

Práce Mgr. Jarmily Hnilicové byla vytvořena v rámci studijního programu molekulární a buněčná biologie, genetiky a virologie University Karlovy v Praze a Akademie věd České republiky na školícím pracovišti Oddělení biologie RNA, ÚMG AVČR, pod vedením Dr. Davida Staňka, PhD. Práce se zabývá regulací sestřihu pre-mRNA, významného a ještě zdaleka ne dostatečně objasněného procesu, který hraje důležitou úlohu v genové expresi eukaryot.

První část práce je tvořena dobře napsaným a informativním úvodem, krátkým komentářem k použitým experimentálními postupům, stručným hodnocením dosažených výsledků a závěrem, ve kterém autorka s přehledem člověka dobře znalého věci, hodnotí přístupy ke studiu sestřihu. Hlavní část práce jsou publikace v renomovaných mezinárodních časopisech, na nichž se Jarmila podílela takovou měrou, že je mohla bez problémů zařadit do svojí disertační práce. Konkrétně je experimentální část práce věnována následujícím aspektům procesu sestřihu: a) výzkumu recyklace sestřihových komplexů v Cajalových tělískách, b) otázkou, jak může sestřihový protein hPrp31 nesoucí mutaci AD29, (který se v takto mutované formě podílí na vyvolání onemocnění lidského zraku retinitis pigmentosa) poškozovat buněčný metabolismus, c) jak ovlivňuje acetylace/deacetylace histonů alternativní sestřih.

Práce byla provedena v laboratoři, která se u nás jako snad jediná zabývá na prvním místě molekulární biologii sestřihu a dosáhla mezinárodně uznávaných výsledků. Všechna témata uvedená v disertační práci se 1) týkají dosud nezodpovězených otázek, které si badatelé na poli sestřihu kladou; 2) studované otázky mají kromě výzkumu vedoucího k základnímu poznání mechanismů také rozměr medicínského výzkumu, protože chyby v sestřihovém mechanismu jsou v pozadí mnoha závažných onemocnění člověka.

Základem práce jsou 4 vědecké publikace. Na třech z nich, dvou experimentálních a jednom review se Jarmila podílela rozhodujícím způsobem jako první nebo v jednom případě jako „spoluprvní“ autor. Jsou to původní experimentální práce, publikované ve významných zahraničních časopisech. Zde prošly posouzením nezávislých expertů což je, vedle kvality školícího pracoviště, zárukou toho, že byly použity odpovídající experimentální postupy a bylo dosaženo kvalitních výsledků. Jarmila je např. prvním autorem práce, která se zabývá novým problémem, a to úlohou posttranslačních modifikací histonů v regulaci sestřihu. K této práci mám několik otázek:

- 1) Jaký je mechanismus účinku butyrátu a nemůže tato látka ovlivnit vedle deacetyláz histonů ještě další cíle, které by mohly, nezávisle na úrovni acetylace histonů, měnit rychlost transkripce určitého genu a sestřih?
- 2) Jsou oba studované exony fibronektinu (EDA i EDB) sestřihovány ve stejném režimu (např. kotranskripčně)? Pokud ne, nemohou inhibitory deacetyláz ovlivňovat tyto režimy rozdílně bez ohledu na stav acetylace histonů?
- 3) Je možné nalézt buňky (např. 2 podobné buněčné linie) s alternativně sestřihovaným transkriptem fibronektinu nebo jiného genu(ů) a v nich, bez použití různých inhibitorů, hledat korelaci mezi alternativním sestřihem a acetylací histonů v místech sestřihu?

Podle mého názoru dokumentuje disertační práce autorčiny výzkumné schopnosti, experimentální zručnost a vytrvalost. Práce má dobrou úroveň i po stránce formální.

Experimenty jsou dobře provedeny a jejich interpretace je strážlivá. Schémata a obrázky mají úroveň, jsou dobře popsány a vysvětleny. Práce je napsaná dobrou angličtinou. I z hlediska literárního a grafického zpracování je velmi dobrá. To navíc dokumentuje autorčinu snahu a schopnost prezentovat výsledky na úrovni. Autoreferát má požadovaný informační obsah.

Podle mého názoru prokazuje předložená práce způsobilost kolegyně Jarmily Hnilicové k tvůrčí vědecké práci a odpovídá požadavkům kladeným na doktorandskou disertační práci. Proto doporučuji, aby práce byla přijata jako základ pro řízení o udělení vědecké hodnosti PhD.

V Praze 5. září 2011

Michal Dvořák
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.
e-mail: mdvorak@img.cas.cz