

Posudek na Dizertační práci „Epigenetické aspekty normální a nádorové krvetvorby: role chromatin remodelační ISWI ATPázy“

Student: Mgr. Tomáš Zikmund, studijní program Vývojová a buněčná biologie, 1. LF UK

Školitel prof. MUDr. Tomáš Stopka, PhD

Předmětem posudku je hodnocení Dizertační práce Mgr. Tomáše Zikmunda na téma „Epigenetické aspekty normální a nádorové krvetvorby: role chromatin remodelační ISWI ATPázy“. Práce je psaná českým jazykem, v rozsahu 85 stran + suplementa. Školitelem je prof. MUDr. Tomáš Stopka, PhD.

Po formální stránce se jedná o výborně napsanou práci, v dostatečném rozsahu a dobře srozumitelnou s minimem chyb. Výsledky jsou kvalitně doloženy ve čtyřech přiložených publikacích. Autor je v jedné publikaci na prvním místě, v ostatních se jedná o spoluautorství. Jedná se o velmi kvalitní publikace, které prošly peer-review procesem. Práce splňuje požadavky kladené na PhD studenty.

Po odborné stránce se jedná také o vynikající práci. Autor se věnoval ve svém studiu mechanismům vývoje hematopoézy jak na úrovni kmenových buněk, tak i vývoji T lymfocytů. Jako modelový systém byly použity velmi pokročile transgenní/knock-out myší modely. Hypotézy studované pomocí myších modelů byly i experimentálně ověřovány u pacientů s B-buněčnými lymfoproliferacemi a akutní myeloidní leukemie. Metodicky autor využíval zejména metody molekulární biologie, studoval fenotyp modifikovaných myší pomocí mikroskopických technik, průtokové cytometrie, biochemických analýz a pomocí studia genové exprese. Zvládl některé vcelku originální postupy, jako je např. modelování thymického vývoje lymfocytů pomocí in vitro modelu stromální buněčné kultury. Autor popsal řadu nových zjištění, které se týkají funkce genu Smarca5. Z jeho výsledků vyplývá, že Smarca5 je důležitý regulátor beta-selekce T lymfocytů v thymu během jejich vývoje, který ovlivňuje změnou transkripce genů účastnících se časných diferenciačních vývojových programů. V další publikacích popsal jako spoluautor mechanismy epigenetické regulace genu SPI1 a popsal jak může být tato regulační dráha negativně ovlivněna v buňkách akutní myeloidní leukemie (AML) a přispívat tak k rozvoji AML.

Otázky:

Jak ovlivní Smarca5 thymický vývoj OT-I myší, které jsou selektovány prostřednictvím molekul MHCI třídy (H2Kb). Experimenty byly prováděny s OT-II myšmi, které jsou specifické na MHC-II třídy. Můžou být rozdíly v selekci thymocytů prostřednictvím MHC I nebo MHCII ?

Jaký fenotyp a vlastnosti mají T lymfocyty, které projdou thymickou selekcí v myších s nefunkčním Smarca5? Může patologická selekce T lymfocytů navozená delecí Smarca5 vést k nějakým projevům imunitní dysregulace?

MUDr. Pavel Otáhal, PhD

V Praze, 20.9.2019

Ústav hematologie a krevní transfúze