



UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta

Oponentský posudek disertační práce

Název práce:

Molecular biology methods in studies of genetic influence and identification of controlling genes in experimental model of infectious diseases

Autor práce: Ing. Lucie Mrázková

České vysoké učení technické v Praze (ČVUT)

Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra přírodovědných oborů, Laboratoř molekulární biologie

Cílem disertační práce bylo rozšířit znalosti molekulárně biologických metod jako nástroj pro biomedicínskou technologii. Nové metody mohou udělat zásadní převrat v genetickém inženýrství a mapování genů, a tím tak umožní proniknout do pochopení vývoje a progresu řady infekčních chorob.

Výstupem této disertační práce jsou dvě původní publikace vztahující se k tématu. Jedna vyšla v *Applied Microbiology and Biotechnology* s impakt faktorem IF 3,9 (kvartil Q2) a druhá vyšla v *Neuroscience* s impakt faktorem IF 3,2 (kvartil Q2). Dalším třetím výstupem je online protokol na *Protocol Exchange*. Výsledky dizertace byly prezentovány na třech tuzemských konferencích v letech 2016, 2018 a 2020.

Samotná práce je rozdělena do jedenácti kapitol: 1. Teorie, 2. Současný stav znalostí, 3. Cíle práce, 4. Materiál a metody, 5. Výsledky, 6. Diskuze, 7. Přínos pro biomedicínské inženýrství, 8. Závěr, 9. Seznam výstupů, 10. Reference (157 článků), 11. Přílohy (seznamy 34 obrázků a 4 tabulek). Kapitolám předchází tři Prohlášení (včetně Etického souhlasu), Abstrakt, Obsah a Seznam zkratk.

Předložená práce se zabývá diagnostickou částí biomedicínského inženýrství a zahrnuje vývoj inovativních přístupů a metod pro prevenci a diagnostiku nemocí. Takové téma je velice aktuální a má významný dopad pro praktickou medicínu.

Molekulárně biologická studie splnila všechny své cíle. Předkládá nově modifikovanou, robustní, levnou a bezpečnou metodu pro genotypizaci. Zároveň byl proveden důkaz konceptu této metody v analýzách pro dvě různá infekční onemocnění: leishmanióza a klíšťová encefalitida. Byl genotypizován genom myšího modelu i jeho střevní mikrobiom spojený s leishmaniózou. Tato genotypizační metoda byla také úspěšně použita pro mapování nového lokusu na chromozomu 7 s devíti kandidátními geny, který kontroluje přežití po infekci klíšťové encefalitidy.

Metody a postupy řešení jsou adekvátní a odpovídají cílům disertační práce. Výsledky jsou správně prezentovány a disertant má na nich hlavní podíl. Ing. Mrázková zdokonalila molekulárně genetickou metodu pro genotypizaci mikrosatelitů, jejíž funkčnost ověřila na myším modelu polygenní náchylnosti ke dvěma nemocem. Vzhledem k 92% homologii mezi myším a lidským genomem, tyto nové poznatky mohou mít významný dopad na translační medicínu a tím na zlepšení zdravotní péče. Celá studie podporuje rozvoj studijního oboru Biomedicínská a klinická technika.

Disertační práce obsahuje všechny náležitosti. Je napsána v anglickém jazyce. Používá sofistikované statistické metody. Je formována na vysoké odborné úrovni, velice pečlivě, přehledně a systematicky. Rovněž kladně hodnotím, že je doprovázena četnými barevnými obrázky, které vhodným způsobem dokumentují celou práci.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

Práce je na vysoké vědecké úrovni. Výstupy a jejich uplatnění v praxi jsou jasně formulovány. Nemám zásadních připomínek. Mám několik spíše doplňujících dotazů:

- 1) V Současném stavu znalostí popisujete mikrosatelity (short tandem repeats, STRs) jako výhodný nástroj pro konstrukci genetických map a molekulární cílení genů. Jaký je názor na jejich hojnou přítomnost v genomu z hlediska evoluce a funkce?
- 2) Ve Výsledcích (kapitola 5.2.2.3.) naznačujete závislost střevního mikrobiomu na genomu hostitele. Existuje povědomí o genech, které by mohly složení střevního mikrobiomu ovlivnit?

Závěr: Disertace je prezentována dvěma původními pracemi, publikovanými v časopisech s faktorem impaktu nad IF3,0 s kvantilem Q2, jedním online protokolem. Jedná se o excelentní práci provedenou na základě moderních molekulárně biologických a matematických postupů. Celá vědecká studie reflektuje trendy špičkového výzkumu. Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

Posudek vypracován: 5. 11. 2024

Prof. MUDr. Marie Černá, DrSc.
Ústav lékařské genetiky
3. LF UK