

## POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI

Název práce: „Studium *de novo* purinové syntézy v modelových systémech *Caenorhabditis elegans* a buněčných linií HeLa “

Autor: Ing.Olga Součková

Oponent: odb.as. MUDr.Ivan Šebesta, CSc

Práce se zabývá biochemickými a molekulárně genetickými aspekty tzv.syntézy purinů *de novo* (DNPS), zejména z hlediska patofyziologie dědičných defektů této metabolické dráhy. V úvodu je popsán purinový metabolismus a současný stav vědomostí o dané syntéze a též jsou charakterizovány dosud známé dědičné metabolické poruchy.

Pro studium patofyziologických mechanismů dědičných metabolických defektů uvedené dráhy byl vyvinut modelový systém v HeLa buněčných liniích defektních v jednotlivých genech DNPS. Tyto buňky byly analyzovány na genové, transkripční, proteomické, metabolické a funkční úrovni. Dynamika pohybu purinosomu byla sledována ve svalech těla hlístice *Caenorhabditis elegans*. Dále byly studovány cytotoxické vlastnosti meziproductů DNPS a jejich zapojení do purinového metabolismu. Ribosidy snižovaly buněčnou životaschopnost více než ribotidy. Byla zavedena metoda pro extrakci DNPS metabolitů z lyzátů fibroblastů. Během výzkumu byly též objeveny a popsány dva nové genetické defekty uvedené metabolické dráhy.

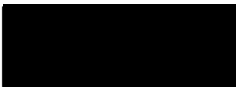
Práce jako celek působí solidním dojmem. Měl bych připomínku : v abstraktu a v souhrnu postrádám větší zdůraznění významu práce a zdůraznění další možné návaznosti na uvedené získané výsledky ; jinak je práce kvalitně zpracována.

Téma je aktuální, neboť se jedná o poměrně nová onemocnění a též nové poznatky v této metabolické dráze mohou přispět i k výzkumu v oblasti maligních onemocnění. V praktické části práce pak oceňuji aplikované biochemické a genetické techniky. Zadané cíle byly dosaženy a závěry práce se jeví jako inspirace pro další vědeckou práci a rozvoj dané problematiky.

Výsledky práce jsou přínosné pro praxi zejména tím, že přispívají k patofyziologii, neboť bez znalostí těchto mechanismů nelze použít kauzální terapii. Dále práce významně přispěla k detekci dvou nových defektů DNPS. Je nutné zdůraznit, že v této dráze jsou genetické defekty daleko více vzácné než v tzv. salvage pathway a katabolické dráze purinového metabolismu.

**Předložená disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.**

v Praze dne 24.11.2023

  
odb.as.MUDr.Ivan Šebesta,CSc  
ÚLBLD 1.LF UK a VFN Praha

Dotazy:

1. Který genetický defekt má syntézu *de novo* zrychlenou a jakým mechanismem?
2. Bylo by možné shrnout klinické a biochemické nálezy u dosud popsaných pacientů s genetickým defektem v DNPS, které by mohly sloužit k indikaci pro vyšetření syntézy *de novo* ve specializované laboratoři a tím zefektivnit diagnostiku ?