

## Oponentský posudek

### **Cytochrome P450 oxidoreductase: Structurally functional study Molecular pathology of Antley-Bixler syndrome**

**Disertační práce**  
**Postgraduální doktorský studijní program:**  
**„Biochemie a patobiochemie“**

**Mgr. Mária Tomková**

**Školitel:**  
**Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc**

#### **Téma, cíle a zpracování disertační práce**

Ústředním tématem disertační práce je analýza cytochrom P450 oxidoreduktázy (POR), důležitého membránového transportéru elektronů pro hemoproteiny, z nichž řada hraje podstatnou roli v metabolismu xenobiotik a steroidů. Práce si vytkla jako hlavní cíl prozkoumat polymorfismy genu POR ve zdravé české a židovské populaci a popsat význam mutačních změn u dostupných pacientů s POR deficiencí. Cíle práce jsou jasně formulovány, logicky členěny. Celkově je práce zpracována přehledně, věcně a stručně. Je sepsána dobrou angličtinou. Zvolené molekulárně-biologické a biochemické přístupy k jejich řešení jsou adekvátní.

#### **Výsledky práce a jejich originalita**

Získané výsledky uvádí mutační spektrum (polymorfismy) v POR genu, alelické frekvence v české a židovské populaci, porovnává je a vytypovává potenciální varianty, které by mohly hrát roli u POR deficiencí a v metabolismu farmak. Analýza je zaměřena hlavně na pacienty s poruchami skeletu, tzv. Antley-Bixlerovův syndrom. Přínosná je identifikace 2 nově nalezených genetických variant a určení jejich vlivu na aktivitu proteinu jakož i modelování a popis defektu na molekulární úrovni. Získané poznatky nejen prohlubují současné znalosti o POR deficiencích, ale přináší i nové souvislosti. Neméně závažné je i zavedení analýzy genu POR do rutinního vyšetření v ČR. Výsledky alelických variací a výskyt změn v POR genu u suspektních pacientů s POR deficiencí jsou zdařile diskutovány v porovnání s dostupnými

populačně genetickými studii jiných autorů. Práce obsahuje 133 citací a dokládá důkladnou znalost problematiky, jakož i postižení souvislostí a vyzdvihuje originalitu vlastních výsledků.

### **Celkové shrnutí**

Disertační práce Mgr. Márie Tomkové prokazuje schopnosti autorky pro vědeckou práci, což ukazuje jednak její orientace v problematice, tak její experimentální dovednosti a prezentační schopnosti výsledků. O tom svědčí i 2 prvoautorové publikace v renomovaném časopise *Pharmacogenomics* a četné prezentace na mezinárodních vědeckých fórech. Celkově je práce zdařile a srozumitelně sepsána, bez závažnějších nedostatků, které by si zasloužily výtku.

Můj jediný dotaz se týká otázky vlivu exprese POR genů na manifestaci poruch. Jaký má autorka názor a případně důvod pro jejich zařazení případně nezařazení do analýz?

### **Závěr**

**Z výše uvedených důvodů doporučuji práci přijmout v předkládané podobě jako podklad k udělení titulu PhD.**

V Praze 22.5. 2015

RNDr. Jarmila Králová, CSc.

Ústav molekulární genetiky AVČR, v.v.i.

Videňská 1083, 142 20 Praha 4

