



MIKROBIOLOGICKÝ ÚSTAV

Akademie věd České republiky, v. v. i.

Univerzita Karlova v Praze
1.lékařská fakulta
Děkanát
Kateřinská 32
121 08 Praha 2

Vec: Oponetský posudok na dizertačnú prácu Mgr. Kateřiny Hejzlarovej, „Genetické a funkční příčiny mitochondriálních chorob vyvolaných defekty ATP syntázy“.

Mitochondrie, semiautonómne organely, sú významným zdrojom energie pre eukaryotické bunky. Podieľajú sa tiež na homeostáze vápnika a sú zodpovedné za biosyntézu hému a steroidov. ATP syntáza, ktorej funkcia je predmetom predkladanej dizertačnej práce je pre produkciu energie vo forme ATP esenciálna. Jej poruchy môžu byť pre živé organizmy letálne alebo vedú k závažným metabolickým ochoreniam, ktoré sa prejavujú najčastejšie ako encefalo-kardio-myopatie. Štúdium podstaty týchto porúch predstavuje mimoriadne aktuálnu tematiku, ktorá má šancu v budúcnosti napomôcť predpovedať vznik takýchto ochorení prípadne ich eliminácií.

Predkladaná dizertačná práca bola vypracovaná na renomovanom pracovisku AV ČR pod vedením MUDRr. Jozefa Houšťka, DrSc., ktorý sa štúdiom porúch funkcií mitochondrií veľmi úspešne zaoberá už dlhú dobu. Práca sa venuje štúdiu jadrom kódovaného proteínu TMEM70, ktorý predstavuje pomocný faktor, ktorý napomáha tvorbe a stabilizácii ATP syntázového komplexu. Mutácie v tomto proteíne sú najčastejšou príčinou vrodených závažných porúch vo funkcii ATP syntázy. Ďalším typom defektu študovaným v rámci predkladanej práce je mutácia v mtDNA, *m.9205delTA*, ktorá ovplyvňuje biosyntézu štruktúrnej podjednotky ATP6 ATP-syntázy a COX3 podjednotky cytochróm oxidázy.

Práca je písaná v angličtine a predstavuje veľké množstvo experimentálnych výsledkov, ktorým predchádza výborný prehľad v študovanej problematike dokumentovaný v kvalitne spracovanom úvode s množstvom odkazov na publikované práce. V práci sú jasne definované ciele, ktoré boli aj v plnom rozsahu splnené. Súčasťou predkladanej práce je aj veľmi kvalitne spracovaný prehľad dosiahnutých výsledkov s priloženými už publikovanými

článkami.

Výsledky práce Mgr. K. Hejzlarovej sú publikované v šiestich renomovaných zahraničných časopisoch pričom v troch článkoch je prvou autorkou a v troch spoluautorkou, čo poukazuje na vysokú aktuálnosť riešenej problematiky a výbornú kvalitu získaných výsledkov.

Musím konštatovať, že často keď som si napísala otázku, ktorá by ma zaujímala v súvislosti s čítaním práce veľmi rýchlo som v nasledovnom texte našla na ňu odpoveď. Tak len snáď dve otázky, ktoré by ma zaujímali:

1. V článku „Compensatory upregulation of respiratory chain complexes III and IV in isolated deficiency of ATP synthase due to TMEM70 mutation“ ste predpokladali, že posttranskripčné procesy môžu byť zodpovedné za kompenzačné zvýšenie komplexu III a IV ako odpoveď na defekt v ATP syntáze. Nedalo by sa v tejto súvislosti uvažovať okrem Vami diskutovaných možností aj o blokovanie ATP-závislých proteáz v dôsledku degradácie podjednotiek ATP syntázy, čo by mohlo viesť k dlhšiemu polčasu ostatných zložiek dýchacieho reťazca?
2. Stretla som sa s pokusmi o génovú terapiu ochorení súvisiacich s poruchou funkcie mitochondrií, môžete mi k tomu niečo bližšie povedať?

Záver: Práca jasne dokumentuje autorkine veľmi dobré teoretické znalosti, metodickú erudíciu a predovšetkým, schopnosť samostatne a originálne riešiť zvolený problém. Pretože práca viac než dostatočne splňuje nároky kladené na doktorskú dizertačnú prácu, odporúčam aby na základe úspešnej obhajoby bol Mgr. Kateřine Hejzlarovej udelený titul Ph.D. za menom.

V Prahe 30.8.2015



Ing. Eva Kutejová, CSc.