



---

Oponentský posudek habilitační práce

Uchazeč: MUDr. RNDr. Pavel Ješina, Ph.D.

Pracoviště: Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN a Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Habilitační práce: *Mitochondriální nemoci způsobené genetickými poruchami  $F_1F_0$ -ATP syntázy*

Oponent: Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.  
Ústav fyziologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Posudek:

Předložená habilitační práce shrnuje výsledky výzkumné práce Dr. Ješiny a jeho spolupracovníků za období posledních 15 let. Téma habilitační práce je zaměřené na vysoce aktuální problematiku nemocí spojených s geneticky podmíněnými defekty mitochondriální  $F_1F_0$ -ATP syntázy (ATPázy). Přestože se jedná o heterogenní skupinu nemocí s vzácným výskytem, včasný záchyt a objasnění patogeneze těchto onemocnění má významné klinické dopady.

Práce je koncipována jako soubor 25 prací publikovaných ve většině případů v renomovaných mezinárodních odborných časopisech, u šesti z nich je uchazeč prvním nebo hlavním autorem. Souboru prací předchází 60 stránkový komentář, ve kterém autor přehledně, výstižně a kompletně informuje čtenáře o klinických projevech a diagnostických postupech u pacientů s podezřením na poruchy ATPázy. Podrobně popisuje funkční a strukturální změny vzácných genetických poruch ATPázy včetně patobiochemie těchto onemocnění. Komentář doplňuje 125 relevantních literárních odkazů.

Příložené práce uvádějí výsledky autora založené na analýze klinických a laboratorních nálezů pacientů s dědičnými mitochondriálními poruchami. Velmi významná v tomto ohledu je spolupráce Dr. Ješiny s předními evropskými laboratoři se zaměřením na mitochondriální choroby, která umožnila retrospektivní studie větších souborů pacientů. Vlastní studie byly provedeny na vzorcích získaných ze svalových biopsií a na kulturách kožních fibroblastů. Spektrum používaných laboratorních metod je rozsáhlé, jedná se o náročné moderní metodické postupy zahrnující funkční, strukturální a molekulárně genetické

analýzy. Předpokládám, že statistické zpracování výsledků a způsob jejich prezentace je adekvátní s ohledem na skutečnost, že práce prošly náročným recenzním řízením v renomovaných odborných časopisech.

Předložená práce představuje ucelenou studii geneticky podmíněných defektů mitochondriální ATPázy. Publikační výstupy přinášejí řadu prioritních poznatků týkajících se především rozšíření palety mutací odpovědných za mitochondriální poruchu. Mezi nejvýznamnější patří studium souboru 25 pacientů s nově popsanou mitochondriální nemocí charakterizovanou izolovaným defektem ATPázy způsobenou změnou asemblačního proteinu Tmem70. Důležité jsou také práce popisující nové dosud nepublikované mutace genů vedoucí k poruchám ATPázy či záchyt první rodiny v České republice s kombinovanou poruchou ATPázy způsobenou mutací genu pro mitochondriální tRNA pro serin. Výsledky molekulárně genetické, biochemické a funkční analýzy vzorků pacientů s geneticky podmíněnými mitochondriálními defekty ATPázy (zvýšení mitochondriálního membránového potenciálu, zvýšená produkce volných kyslíkových radikálů a následná aktivace antioxidačních systémů, pokles energetického zásobení buněk s možnou následnou indukci apoptózy nebo nekrózy) spolu s klinickým obrazem nepochybně přispěly k objasnění patogeneze a léčby těchto onemocnění. Za významný přínos považují práce, které vedly k navržení nového diagnostického algoritmu u novorozenců s podezřením na poruchu mitochondriálního energetického metabolismu.

Na autora habilitační práce mám následující dotazy:

1. Jaký podíl z celkového výskytu dědičných metabolických poruch představují mitopatie?
2. Jaké jsou současné trendy vedoucí k časnému zachytu geneticky podmíněných mitochondriálních defektů – novorozenecký screening celé populace, selektivní screening, jaká je informovanost pediatriů prvního kontaktu o této problematice?

Závěr:

Z výše uvedeného vyplývá, že autor je zkušeným vědeckým a klinickým pracovníkem, osvědčil vysokou odbornou erudici a badatelskou kvalifikaci. Habilitační práci hodnotím kladně, po odborné i formální stránce vyhovuje všem požadavkům kladeným na habilitační spis. Jednoznačně doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji MUDr. RNDr. Pavlu Ješinovi, Ph.D. udělit titul docent pro obor Klinická biochemie.

V Hradci Králové dne 11. 3. 2018

  
Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.