UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
ANATOMICKÝ ÚSTAV
PŘEDNOSTA: PROF. MUDR. MILOŠ GRIM, DRSC..

128 00 PRAHA 2, U NEMOCNICE 3
TEL: 02 / 2496 5780 FAX / ZÁZNAM: 2491 9526, 2496 5770
E-MAIL: anat@lf1.cuni.cz

Posouzení disertační práce:

Is *Caenorhabditis elegans* a suitable model organism for the study of human lysosomal enzymopathies? A study of Fabry, Schindler, Pompe and mucopolysaccharidosis IIIC diseases in *C. elegans* and humans, respectively.

Autor: **ing. Jana Uřinovská**

Práce vychází ze skupiny, která se dlouhodobě věnuje problematice lysosomálních chorob a patří ke světové špičce v této oblasti. Práce je psána klasickým způsobem, tj. obsahuje úvod, cíle, metodiku, výsledky a diskusi se závěry. K práci jsou přiloženy 2 separátní otisky autorčiných publikací a 1 rukopis odeslaný do tisku. Práce je psána anglicky, velmi čtivým způsobem a mimořádně přehledně, což umožňuje čtenáři dobrou orientaci v předloženém textu. V úvodu je charakterizován *Caenorhabditis elegans* jako modelový organismus. Je představena jeho tělesná stavba včetně principu organisace jeho genomu a homologie s člověkem. Rovněž je čtenář uveden do problematiky funkce lysosomů u tohoto červa jako možného modelu pro studium výše zmíněných poruch lysosomálních enzymů v lidské patologii. Cílem disertace bylo ověření vhodnosti modelu *Caenorhabditis elegans* při studiu dějů vedoucích k ke vzniku výše zmíněných lysosomálních poruch. Tento model by byl velmi významný, protože by umožnil komplexní studium těchto onemocnění na úrovni celého organismu s velmi krátkou generační dobou.

Metodická část disertace je nesmírně obsáhlá od studia homologie specifických genů u *Caenorhabditis elegans* a člověka po přípravu genových konstruktů. Práce rovněž obsahuje komparaci výsledků získaných na modelovém organismu a transferovaných savčích fibroblastech. Velmi kvalitní je morfologická část studie, která metodami konfokální mikroskopie přehledně dokumentuje dosažené výsledky.

Za velmi cenný považuji nález ancestrálního genu *gana-1*, jehož mutace může vést k fenotypu Fabryho a Schindlerovy nemoci. Isolované vyřazení *Caenorhabditis elegans*

ortologů lidské α-glukosidasy nevede plně k fenotypu Pompeho nemoci u modelového červa. Zdá se však, že dvojitý knock-out by mohl být účinný.

Autorka publikovala své výsledky ve 2 vysoce prestižních časopisech (**souhrnný IF 14.184**). Studie jichž je autorkou/spoluautorkou jsou **15 x citovány** dle SCI s vyloučením autocitací. Tato skutečnost ukazuje na aktuálnost tématiky.

Vzhledem k závažnosti postižení CNS u lidských lysosomálních poruch bych se rád autorky zeptal na expresi *gana-1* a *aagr-1/2* v nervovém systému modelového červa.

Závěrem bych rád shrnul, že ing. Jana Uřinovská je zkušenou vědeckou pracovnicí, jejíž práce je na velmi vysoké úrovni a překračuje nároky kladené na tento typ disertace. Rád bych proto doporučil předloženou disertaci k obhajobě a po jejím absolvování doporučuji udělit ing. Janě Uřinovské titul PhD.

V Praze dne 12. 11. 2008

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.