

Posudek školitele

Doktorand: Mgr. Alena Čížková

Název disertační práce:

Characterization of mitochondrial respiratory chain defects using DNA microarrays
Charakterizace poruch mitochondriálního respiračního řetězce s využitím DNA čipů

Obor: Biomedicína – Biochemie a patobiochemie

Mgr. Alena Čížková se významným způsobem podílela na identifikaci genu *TMEM70*. Defekt tohoto genu vede k porušení biogeneze mitochondriální ATP synthasy, hypertrofické kardiomyopatii a encefalopatii s převážně fatálním průběhem a vysokou incidencí v Romské populaci. Následné studie prokázaly, že *TMEM70* je novým faktorem biogeneze ATP syntázy specifickým pro vyšší eukaryoty. Identifikace jaderně kódovaného asemblačního proteinu ATP synthasy je významným příspěvkem v oblasti mitochondriální biogeneze, patofyziologie a bioenergetiky.

Projekt byl založen na kombinaci klinických, biochemických, molekulárně biologických, bioinformatických a genomických technik. Význam studie a úroveň řady i vlastních metodických postupů (např. konstrukce a použití vlastního oligonukleotidového čipu) dokumentují **publikace** v časopisech **BMC Genomics** a **Nature Genetics**.

Čížková, A., Stránecký V., Ivánek, R., Hartmannová, H., Nosková, L., Piherová, L., Tesařová, M., Hansíková, H., Honzík, T., Zeman, J., Divina, P., Potocká, A., Paul, J., Sperl, W., Mayr, J., Seneca, S., Houštěk, J. and Kmoch, S., *Development of a human mitochondrial oligonucleotide microarray (h-MitoArray) and gene expression analysis of fibroblast cell lines from 13 patients with isolated F₁F_o ATP synthase deficiency*. **BMC Genomics**. 2008 Jan 25;9:38. **IF 4,03**

Čížková, A., Stránecký, V., Mayr, J. A., Tesařová, M., Havlíčková, V., Paul, J., Ivánek, R., Kuss, A. W., Hansíková, H., Kaplanová, V., Vrbacký, M., Hartmannová, H., Nosková, L., Honzík, T., Drahot, Z., Magner, M., Hejzlarová, K., Sperl, W., Zeman, J., Houštěk, J., & Kmoch, S. *TMEM70 is a novel factor of ATP synthase biogenesis and its mutations cause isolated enzyme deficiency and neonatal mitochondrial encephalomyopathy* **Nature Genetics** 2008; přijato k publikaci. **IF 25,556**,

Řadu metodik z výše uvedených studií a zejména techniky cíleně navržených a připravených oligonukleotidových čipů použila Mgr. Alena Čížková i v dalších dvou projektech – charakterizace VHL deficitních buněčných linií (*první spoluautor) a identifikace genu mukopolysacharidosy typu IIIC :

Hervouet, E*, Čížková, A.*, Demont, J., Vojtíšková, A., Pecina, P., France-van Hal, N., Keijer, J., Simonnet, H., Ivánek, R., Kmoch, S., Houštěk, J. and Godinot, C., *HIF and reactive oxygen species regulate oxidative phosphorylation in cancer*. **Carcinogenesis**. 2008 Aug;29(8):1528-37. **IF 5,406**

Hřebíček, M., Mrázová, L., Majewski, J., Durand, S., Seyrantep, V., Roslin, N. M., Nosková, L., Hartmanová, H., Ivánek, R., Čížková, A., Poupětová, H., Sikora, J., Uřinová, J., Stránecký, V., Zeman, J., Verner, A., Beesley, C. E., Maire, I., Poorthuis, B., van de Kamp, J., van Diggelen, O., Hudson, T. J., Fujiwara, T. M., Morgan, K., Kmoch, S. and Pshezhetsky, A. V. *Mutations in TMEM76 Cause Mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C Syndrome)*. **Am J Hum Genet**. 2006 Nov;79(5):807-19. **IF 12,649**

Podle mého názoru kandidátka zcela jistě naplnila zadaná témata disertace a prokázala schopnost samostatně vědecky pracovat.

Na základě předložené disertační práce doporučuji udělit Mgr. Čížkové titul Ph.D.

V Praze, 22.9.2009

Ing. Stanislav Kmoch, CSc.