

SUMMARY

This thesis has been worked out in The laboratory for study of mitochondrial disorders (Departement of Pediatrics, 1st Faculty of Medicine, Chales university in Prague) and in cooperation with The Institute of Inherited Metabolic Disorders.

Mitochondrial disorders represent a heterogeneous group of diseases with the onset at any age from neonatal period till adulthood, mostly presented with very severe clinical courses of disease. The mammalian organism is fully dependent on mitochondrial oxidative phosphorylation system as on the major energy producer of the cell. Therefore the mitochondrial disorders affect mainly high energy demanded tissues such as brain, heart or muscle. Simillar phenotype is observed in many lysosomal storage disorders.

Despite of expanding knowledge of molecular basis of mitochondrial and lysosomal disorders, it may be still difficult to explain the exact pathogenesis of disease as well as the prognosis for patients and their families.

Mitochondrial functions affect more than just energy production; they contribute in initiation of apoptosis, in cellular calcium homeostasis, and in production of reactive oxygene species. Disturbed mitochondria become a goal of autophagy mediated by the lysosomal compartement.

The results of our study enable:

1. better understanding of the tissue specific impact of selected mtDNA mutations on the mitochondrial function in autoptic tissues
2. better understanding of the connection between mitochondrial ultrastructure and functions in selected mitochondrial and lysosomal storage disorders on level of cultured fibroblasts.

SOUHRN

Disertační práce byla vypracována v Laboratoři pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK v Praze ve spolupráci s Ústavem dědičných metabolických poruch, 1. LF UK v Praze.

Práce vychází z dlouhodobého zaměření pracoviště na studium mitochondriálních onemocnění a spojuje problematiku primárně mitochondriálních onemocnění a sekundárních mitochondriálních poruch u vybraných lysosomálních stádacích onemocnění.

Mitochondriální onemocnění představují skupinu závažných onemocnění s nástupem od novorozeneckého věku až do dospělosti a u většiny pacientů mají velmi vážný průběh. Mitochondrie jsou hlavním producentem energie v savčí buňce a poruchy systému OXPHOS mají zásadní dopady především na tkáň s vysokou energetickou náročností. Obdobný fenotyp je společný i pro řadu lysosomálních stádacích onemocnění.

I při známé molekulární podstatě mitochondriálních i lysosomálních onemocnění je stále obtížné odhadnout klinický průběh onemocnění i prognózu.

Funkce mitochondrií se neomezuje pouze na produkci energie, ale hraje i významnou úlohu ve spouštění apoptózy, v produkci volných radikálů, je významným místem vápníkového metabolismu a poškozené mitochondrie se stávají cílem autofagie kontrolované lysosomy.

Naše výsledky umožňují:

1. lépe porozumět tkáňově specifickému dopadu vybraných mtDNA mutací na funkce mitochondrií v autoptických tkáních
2. lépe porozumět souvislostem mezi mitochondriální ultrastrukturou a funkcemi u vybraných mitochondriálních a lysosomálních stádacích chorob na úrovni kultivovaných fibroblastů