



Oponentský posudek disertační práce Mgr. Venduly Karbanové:

Mitochondriální poruchy ATP syntázy jaderného původu

Cílem disertační práce byla identifikace a molekulární charakterizace geneticky podmíněných defektů, které vedou k rozvoji mitochondriálních encefalokardiomyopatií na podkladě izolované deficiencie ATP syntázy jaderného původu. Práce navazuje na předchozí studie, realizované na odd. Bioenergetiky Fyziologického ústavu AV ČR, v.v.i. pod vedením MUDr. Josefa Houšťka, DrSc., který byl zároveň školitelem Mgr. Karbanové. S využitím biologického materiálu získaného od pacientů postižených selektivním defektem ATP syntázy, který postihoval jak množství tak funkci daného enzymu, byly identifikovány dvě nové mutace, které byly podkladem tohoto defektu. Speciřky se jednalo o mutaci v genu pro mitochondriální protein TMEM70, a dále mutaci v genu ATP5E, který kóduje strukturální ϵ podjednotku F1 části ATP syntázy. V obou případech bylo prokázáno, že produkty těchto genů jsou nezbytné pro správnou biosyntézu a asemblaci ATP syntázy. Jedná se o vysoce aktuální problematiku s přímou návazností na klinický výzkum.

Mgr. Karbanová se významnou měrou podílela na identifikaci výše uvedených mutací stejně jako na charakterizaci molekulárních mechanismů, kterými tyto mutace ovlivňují funkci ATP syntázy a dalších enzymů respiračního řetězce mitochondrií. Tyto výsledky byly publikovány v pěti prestižních vědeckých časopisech s vysokými IF (např. Nature Genetics, Human Molecular Genetics, 3x BBA), přičemž na dvou publikacích je Mgr. Karbanová uvedena jako první autorka. Z toho je zcela zřejmé, že její příspěvek k řešení uvedené problematiky byl zásadní. Kromě toho musela Mgr. Karbanová zvládnout techniku kultivace buněk v kultuře stejně jako řadu náročných technik především v oblasti molekulární biologie - např. komplementační studie s DNA vektory, buněčné transfekce, ELFO, Western blotting, purifikace a testování protilátek, kvantifikace mRNA, atd..

Disertační práce je sepsána v angličtině a je prezentována formou literárního úvodu, po kterém následují cíle práce, stručná charakteristika přiložených publikací, a dále závěry. Ačkoliv je práce řešena formou „sepnutých publikací“, kvalita těch částí disertace, které předcházejí vlastním publikacím, je velmi vysoká. Především literární úvod na 42 stranách je učebnicově přehledný a dostatečně nastiňuje problematiku. O vysoké úrovni této části práce dále vypovídá 319 uvedených referencí! Vysoká kvalita výsledkové části již byla prověřena redakčními radami prestižních vědeckých časopisů, kde byly výsledky publikovány, zatímco formální zpracování disertace bylo prověřeno v rámci interní obhajoby ve Fyziologickém ústavu AV ČR. K vlastní disertační práci proto nemám zásadních připomínek.

Závěrem lze říci, že Mgr. Karbanová prokázala dobrou orientaci v odborné problematice a zvládnutí široké palety metod nutných k úspěšnému naplnění cílů práce, jejichž výstupem je navíc řada kvalitních publikací. Disertační práci považuji za vynikající a doporučuji ji k obhajobě!

MUDr. Martin Rossmeisl, PhD

V Praze, dne 11. března 2013