



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
Albertov 4, 128 00 Praha 2
Tel: 2 2496 8180; Fax: 2 2496 8141

Oponentský posudek

STRUCTURAL – FUNCTIONAL CORRELATIONS OF HYDROXYMETHYLBILANE SYNTHASE

Disertační práce
Postgraduální doktorský studijní program
„Biochemie a patobiochemie“

Mgr. Dana Douděrová,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc

Úvod, téma dizertační práce

Problematika porfýrií je mimoriadne zaujímavá z mnohých dôvodov. Ochorenie ako také nie je spravidla diagnostikované včas, alebo je vyslovená iná diagnóza. Akýkoľvek posun v tejto oblasti je veľmi vítaný. Porfýrie sú charakterizované poruchami v syntetickej dráhe hemu. Táto dráha je vzhľadom k dôležitosti svojho konečného produktu, hemu, vysoko fylogeneticky konzervovaná a už po desaťročia priťahuje záujem chemikov, biochemikov, biológov a v neposlednej rade genetikov. Predložená dizertačná práca Mgr. Dany Douděrovej je vysoko aktuálna. Doktorandka mala k dispozícii kvalitné klinicko/laboratorné zázemie, cesto prístup k riešeniu problematiky prezentovanej v dizertačnej práci vyžadoval veľmi dobré znalosti, veľké pracovné nasadenie a vytrvalosť. Mgr. Douděrova navazuje na tradíciu, ktorá je v tomto regióne pestovaná vyše sto rokov a je rovnako spojená s dlhodobým zameraním školiteľa, ktorý sám navazuje na významnú českú porfyrinologickú školu.

Spracovanie dizertačnej práce

Po formálnej i obsahovej stránke je dizertácia Mgr. Dany Douděrovej príkladná. Jej celkový rozsah je 140 strán (76 strán reprezentujú vlastné práce doktorandky). Na 27 stranách predkladá úvod a súhrn súčasných poznatkov. Veľmi prehľadným a skvelo

štrukturovaným spôsobom uvádza do komplexnej problematiky porfýrií a akútnej intermitentnej porfýrie z mnohých pohľadov a zhrňuje súčasný stav znalostí. Následne vytyčuje ciele svojej práce, ktoré obsahujú 4 položky. Výsledky predkladanej dizertácie sú prezentované koncentrovaným, ale veľmi zrozumiteľným spôsobom a sú následne zasveteným spôsobom diskutované. Rovnako prehľadne sú ošetrené aj závery dizertácie. Nasleduje 76 strán príloh s vlastnými publikáciami, 5 prác bolo publikovaných v odborných časopisoch oboru, všetky časopisy sú časopisy s impakt faktorom v rozmedzí 0,60 až 4,04. Ďalšia práca bola prijatá do tlače v časopise s IF (*Analytical Biochemistry*) a jedna priložená práca je vo veľmi pokročilej fáze prípravy k ponuke do tlače, všetky práce majú vynikajúcu kvalitu. Literárny prehľad obsahuje 169 citácií a je vyčerpávajúci.

Naplnenie cieľov práce a metódy spracovania

Ciele práce boli jednoznačne definované a splnené vo všetkých oblastiach – genetické, diagnostické, štruktúrálně-funkčné. Autorka prekazala hlboký vhlad do problematiky súčasných molekulárne biologických a biochemických metód pri štúdiu molekulárnej patológie akútnej intermitentnej porfýrie aj analýze exprimovaných proteínov.

Výsledky práce

Autorka dokumentuje radu prioritných pozorovaní. Každé prezentované zdelenie je osobitým prínosom s významnou reflexiou do molekulárnej patológie akútnej intermitentnej porfýrie. Šesť zo siedmi prezentovaných prác prešlo náročným oponentným riadením a je ťažké týmto prácam čokoľvek vytknúť. V tejto súvislosti chcem vyzdvihnúť vysoký celkový impakt faktor prác, ktoré sú súčasťou dizertačnej práce – 18,34. Práce sú už taktiež citované, čo svedčí o ich aktuálnosti.

Komentár:

K predloženej práci mám nasledujúce dotazy, respektíve komentáre.

1. Ako genetičku ma zaujal popis prípadu *de novo* mutácie v slovenskej rodine. Je doktorandke známe ak často sa tento typ mutácie, ktorý môže komplikovať diagnostiku AIP, vyskytuje.
2. Práce Mgr. Douděrovej pokrývajú rôzne etniká. Je popísaných viac ako 300 mutácií v géne pre hydroxymethylbilansyntázu, je možné aspoň rámcovo určiť častejšie mutácie v slovanskej či židovskej populácii? Aký je základný algoritmus vyšetrovania? Od prvého exonu alebo začínate niektorým iným exonom?
3. Úvod práce je popísaný veľmi starostlivo s veľkou radou literárnych odkazov v peknej angličtine, preto by som odporúčala opublikovať ako súborný článok.

Mgr. Douděrovej sa podarilo v štúdiu akútnej intermitentnej porfýrie dlhoročné skúsenosti molekulárno-diagnostické, prepojiť pohľad fenotypový s analýzou genetickou a proteínovou. Prínos doktorandky je v tejto oblasti v českom kontexte

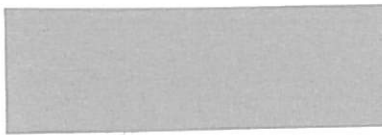
významný. Vyššie uvedená rada originálnych zdení, publikovaných v dôležitých časopisoch oboru, ukazuje na dokonalé zvládnutie laboratorných prístupov, ktoré viedli k úspešnému riešeniu dizertačnej práce a dokumentuje schopnosť Mgr. Doděrovej publikovať v odbornej tlači. Súčasné práce sú charakterizované radou spoluautorov. Veľmi sa mi páči, že Mgr. Douděrova u každej práce, ktorá je zavzatá do jej dizertácie, jednoznačne popísala svoju rolu pri riešení problémov, opísaných v tej-ktorej publikácii.

Záver:

Dizertačná práca Mgr. Dany Douděrovej prináša originálne a významné poznatky na úrovni národnej a medzinárodnej. V predloženej dizertačnej práci Mgr. Doděrová nepochybne preukázala predpoklad k samostatnej tvorivej vedeckej práci.

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

V Prahe, 29. septembra 2009



Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lékařské genetiky
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze