



**1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Klinika dětského a dorostového lékařství
laboratoř**

Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Tel.: +420-224 967 755

Fax: +420-224 967 099

Posudek diplomové práce

**MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE
AKUTNÍ INTERMITENTNÍ PORFYRIE**

předložené Matoušem Hrdinkou, PŘF UK v Praze

Diplomová práce Matouše Hrdinky se věnuje dědičnému onemocnění – akutní intermitentní porfyrii (AIP), která je důsledkem defektu porfobilinogendeaminasy, třetího enzymu syntetické dráhy hemu. Práce ve své experimentální části přináší originální pozorování. Poznání molekulární podstaty AIP se v posledních desetiletích výrazně prohloubilo, a odrazilo se v nových diagnostických a terapeutických možnostech.

Práce je psána česky, má 115 stran, je logicky členěna a pečlivě zpracována. Úvod je jednostránkový, literární přehled má 26 stran, cíle jsou uvedeny na jedné straně, materiál a metody jsou uvedeny na 17 stranách, výsledky shrnuty na 15 stranách, diskuse je uvedena na 12 stranách, následuje jednostránkové shrnutí, 13 stran dodatků a seznam použité literatury na 21 stranách s 203 citacemi.

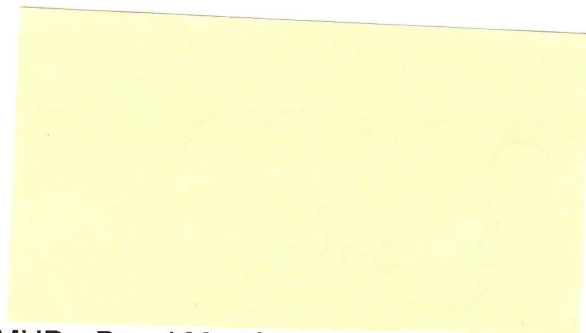
Literární přehled je velmi zdařilým souborem podstatných informací o biochemii, pathobiochemii, fyziologii hemové syntesy a klinických projevech porfyrií. Literární přehled dokazuje skvělé zvládnutí problematiky a schopnost ve zhuštěné formě předat nejdůležitější informace. Jako nelékař postihl disertant velmi dobře klinické projevy porfyrií, zvláště pak AIP, na základě studia poruch v hemové syntetické dráze.

Popis metodických postupů je přehledný a vyčerpávající. Ve všech referovaných metodických přístupech ukázal disertant pečlivost, píli a nevšední samostatnost. Rozsah zvládnutých laboratorních metod je neobyčejně rozsáhlý, od metod molekulárně biologických až k enzymologii a proteinové biochemii rekombinantního normálního proteinu či jeho mutovaných variant. S plnou odpovědností mohu prohlásit, že je autor metody plně zvládl a naprosto samostatně prováděl v referovaném rozsahu.

Ve výsledkové části Matouš Hrdinka velmi přehlednou formou charakterizuje skupinu 35 vyšetřených nemocných s nálezem 7 mutací, které jsou příčinou onemocnění. Tři z těchto mutací jsou mutace nové, dosud v literatuře nepopsané. Autor se nespokojil s pouhým popisem nalezených mutací, byť nových, ale připravil velmi čisté rekombinantní proteiny a na základě stanovení jejich aktivit a vlastností se jednoznačně vyjádřil k odpovědnosti mutace za fenotypický projev AIP. Nálezy koreluje také s krystalovou strukturou PBGD a vyvozuje možné důsledky mutace pro funkci proteinu. Praktickým výsledkem této části diplomové práce disertanta je možnost molekulární diagnostiky v jednotlivých rodinách, stanovení jednoznačné

diagnosy i u dosud latentních nosičů patologické alely prevence těžkých, život ohrožujících atak po použití nevhodného léku. Pečlivým studiem všech dosud popsaných mutací a mutací popsaných pro slovanskou populaci autor jednoznačně prokázal značnou heterogenitu mutací bez mutace prevalentní.

K práci nemám zásadních připomínek. Ojedinelé překlepy nesnižují vysokou úroveň zpracované problematiky. Téma je zpracováno velmi příkladně, jasně stanovené cíle práce byly beze zbytku splněny, práce přináší řadu nových a v diagnostice i prevenci využitelných poznatků, které významně rozšiřují studovanou oblast vrozených defektů v syntetické dráze hemu. Výsledky jsou velmi dobře publikovatelné. **Práci hodnotím jako vynikající a plně ji doporučuji k přijetí jako práci diplomovou.**



V Praze dne 18. května 2006

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc