



Posudek disertační práce Mgr. Soni Miklovičové „Mitochondrial respiratory complex II and its function in cancer“

Předkládaná disertační práce Mgr. Soni Miklovičové představuje výsledky původního výzkumu zaměřeného na odhalení role mitochondriálního komplexu II v rakovině. Projekt byl vypracován pod vedením prof. Ing. Jiřího Neužila, CSc. v laboratoři „Molekulární terapie nádorů“ (BTÚ, Biocev), kde se dlouhodobě zabývají tématem protinádorových terapií.

Práce je uspořádaná v krátké formě a vychází ze dvou článků publikovaných ve vysoce impaktovaných časopisech (BBA = Molecular Basis of Disease, IF=4.2, a Nature Communications, IF=14.7), u jedné práce je Mgr. Soňa Miklovičová prvním autorem. Teoretický úvod čerpá z velkého množství článků a shrnuje současné poznatky o biogenezi komplexu II a dopadech deficience tohoto komplexu. Metodické rozpětí práce je široké, od přípravy organoidů přes molekulárně-biologické a elektroforetické metody, až po funkční měření jako je stanovení enzymových aktivit nebo buněčné respirace. Kvalita výsledků byla prokázána již během recenzních řízení a navíc oceňuji, že výsledková část neobsahuje pouze publikace, ale autorka v části 4.1 ukazuje i doplňující, nepublikované výsledky. V poslední části jsou dosažené výsledky obsáhle diskutovány a graficky shrnuty.

Práci bych vytkla několik formálních nedostatků jako jsou např. velmi stručné popisky obrázků, chybějící zkratky v seznamu zkratk (např. zkratky proteinů z kapitoly 1.3.2.1.) nebo nekonkrétní specifikaci experimentů prováděných autorkou. Teoretická část obsahuje několik nepřesností (např. v kapitola 1.1.4. str. 17 – The oxphos system generates ATP through a series of protein complexes known as the ETC, which is embedded in IMM). V souvislosti s primární produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) na komplexu II bych doporučila citovat práci skupiny M.D. Branda, kde už v roce 2012 ukázali, že komplex II produkuje ROS přímo ze sukcinátu (zejména při nízkých,

fyziologických koncentracích) a ukázali také produkci ROS vycházející z reverzního transportu elektronů (PMID: 22689576).

K předkládané práci mám následující otázky:

1. V literárním úvodu uvádíte, že ETC komplexy tvoří vyšší struktury, tzv. superkomplexy, u kterých se předpokládá, že zlepšují transport elektronů v ETC. Nedávno publikovaná práce (PMID: 37633273) ale ukazuje, že absence respirazomu v myším modelu neovlivní kapacitu ETC, zvířata jsou zdravá a mají normální výkonnost při cvičení. Jak si to vysvětlujete?
2. V kapitole 1.2.3. zmiňujete, že reverzní aktivita CII může přispět k mitochondriální produkci vodíku za anaerobních podmínek. Mohla byste tento proces upřesnit a nastínit, jak je relevantní pro savčí organismus?
3. V diskusi uvádíte, že ccRCC tumory mají snížené množství a funkci mitochondrií, což kompenzují závislostí na glykolýze a alternativních metabolických drahách. Mohla byste tyto dráhy specifikovat a diskutovat, jak si představujete celkové metabolické nastavení ccRCC?

Je nesporné, že předkládaná práce obsahuje unikátní vědecké poznatky, na jejichž získání měla autorka klíčový podíl. Na základě předkládané práce doporučuji udělit Mgr. Miklovičové titul Ph.D.

V Praze 18.1. 2025



RNDr. Alena Pecinová, Ph.D.
Laboratoř Bioenergetiky
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

