

Posudek dizertační práce Mgr Zuzany Slámové

Záchyt submikroskopických aberací u fenotypově abnormálních nosičů zjevně balancovaných chromozomových přestaveb metodou array CGH.

Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol, Praha

Předkládaná dizertační práce je sepsaná na 90 stranách textu, tabulek a obrázků. Je doplněna dvěma stranami vysvětlivek zkratk, používaných v textu a dvaceti stranami citované literatury s autory seřazenými podle abecedy. Cílem práce je sledování a objasnění rozdílů mezi postižením nemocných se zdánlivě balancovanými přestavbami chromosomů ať už familiárními nebo de novo vzniklými. Dále se autorka zaměřila na odhad klinického významu jednotlivých variant a korelací fenotypu s genotypem. V několika případech, kdy molekulárně cytogenetické metody nevedly k vysvětlení vzniku postižení byla DNA nemocných vyšetřena dalšími molekulárně genetickými metodami (next generation sequencing, Sangerovo sekvenování případně dalšími).

Celkem byl získán materiál ke genetickému laboratornímu vyšetření od 54 nemocných s balancovanými chromosomovými aberacemi (20 de novo případů, 27 familiárních, 7 neznámý původ). Bohužel vzhledem k různým postiženým chromosomům a tím i genům a různým typům přestaveb (translokace, delece, inverze, inzerce a další) se celý soubor velmi těžce posuzoval a hodnotil jako celek a rozpadl se do mnoha skupin. Autorka tyto skupiny velmi pečlivě rozdělila a vyhodnotila jako celek a i jako jednotlivé aberace a pokud to bylo

možné činila závěry o korelaci těchto přestaveb s klinickými projevy. Tam, kde bylo jen několik málo zástupců dané aberace nedělala žádné závěry.

Jedním z důležitých cílů práce byla detekce CNV v genomu nosičů balancovaných přestaveb chromosomů se zaměřením na zlomová místa přestavby, tak jak byla zjištěna karyotypováním. Výsledky uvádí autorka podrobně na str. 55 – 58 i s komentářem k jednotlivým případům.

Zajímavý je nález chromothripsis u nemocného označeného jako C4. Chromothripsis nalézáme především u chromosomů nejrůznějších nádorů, poprvé byla popsána v r. 2011 Stephensem a kol. v buňkách nemocných s chronickou lymfatickou leukemií a od té doby nejčastěji v buňkách kostních nádorů. Někteří autoři uvádí až 25 procent nemocných s nádory kostí a chromothripsis.

Mgr Slámová podává velmi podrobný přehled dosud publikovaných prací o chromothripsis a přidává další případ do skupiny zřejmě vrozených mnohočetných přestaveb tohoto typu. Jen nesouhlasím s větou že je chromothripsis nejdéle známý a nejlépe prostudovaný jev. Jsem přesvědčená, že ještě mnoho toho nevíme, nicméně jde o velmi zajímavý jev, který by mohl vysvětlit řadu doposud nevysvětlených přestaveb chromosomů a proto se stal v posledních letech výzkumným programem, který bude určitě rozřešitelný především molekulárními metodami.

Jednotlivé případy zajímavých přestaveb jsou doprovázeny velmi kvalitními obrázky a grafy s podrobným vysvětlením mechanismu vzniku a klinickými důsledky v textu. Po této stránce se jedná o skutečně důležitou práci, v našem odborném písemnictví zcela první a doufám, že nikoliv poslední. Záslužný je i seznam použité literatury, který je sice obsáhlý, ale svědčí o pečlivosti a pracovitosti autorky. Tyto vlastnosti autorky potvrzuje celý text i obrazová dokumentace předkládané práce.

Mgr Slámová jednoznačně prokázala, že je schopna samostatně zpracovat i tak obtížnou problematiku, kterou si vybrala ke své disertační práci a pod vedením prof.Sedláčka ji opravdu vzorně připravila. Jistě můžeme očekávat, že některé další ze svých případů uváděných v disertační práci ještě opublikuje v odborném písemnictví.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji disertační práci Mgr Slámové k obhajobě před komisí oborové rady Molekulární biologie, genetiky a virologie a po úspěšné obhajobě ji doporučuji udělit titul PhD.

V Praze dne 26.8.2020

Prof. Ing Kyra Michalová, DrSc

ÚLBLD 1. LF UK Praha

U Nemocnice 2, 128 08 Praha2