

Posudek oponenta disertační práce

Název disertační práce:

Korelace genotyp-fenotyp u vybraných vzácných onemocnění s využitím molekulární analýzy genomových a genových variant

Autorka:

MUDr. Markéta Vlčková

Autorka se ve své disertační práci zaměřila na detailní analýzu korelace genotypu a fenotypu u vybraných pacientů se vzácným onemocněním, kteří vykazovali projevy určitého stupně mentální retardace a/nebo poruchu autistického spektra.

Práce byla zpracována na pracovišti University Karlovy v Praze, 2. lékařské fakultě a Ústavu biologie a lékařské genetiky ve FN Motol.

Práce sestává z úvodní části, která je členěna na kapitoly: Literární přehled, Variabilita lidského genomu, Metody analýzy variability genomu, Vztah genotypu a fenotypu.

Vlastní práce je prezentována 12 publikacemi ve významných odborných časopisech s IF, ve kterých jsou velmi podrobně zpracovány unikátní kasuistické případy. MUDr. Vlčková je ve 3 případech první autorkou, u ostatních publikací je uvedena jako spoluautorka textu, ve třech případech se jedná o publikaci vzniklou v rámci mezinárodní spolupráce.

Práce je ukončena kapitolou „Závěry“, která shrnuje zjištěné skutečnosti prezentované v publikacích. Poslední částí je seznam odborné literatury, který má 98 položek.

Práce obsahuje seznam použitých zkratk.

Posuzovaná disertační práce má celkem 177 stran.

Při hodnocení předložené disertační práce jsem posuzovala následující oponentská kritéria:

1. Seznámení se s problematikou

Problematika, na kterou se autorka v disertační práci zaměřila je velmi podrobně popsána v úvodních kapitolách.

2. Cíle disertační práce

Cíle práce jsou jasně formulovány v 6 bodech.

3. Aktuálnost zvoleného tématu

Rozvoj molekulární biologie a lékařské genetiky v posledních letech přináší nové možnosti v diagnostice mnoha dosud ne zcela jasně identifikovaných a definovaných patologických stavů. Předložená disertační práce jednoznačně kopíruje tento trend a věnuje se velmi aktuálnímu tématu, které přispívá k objasnění příčin mentální retardace a poruch autistického spektra a dalších genetických patologických stavů, které souvisejí se změnami a variantami lidského genomu.

4. Použité metody

Metody použité v rámci diagnostického procesu u vybraných pacientů prezentovaných v disertační práci představují aktuální možnosti oboru lékařská genetika. Jsou vhodně popsány v úvodní části a v příložených publikacích, kde je vysvětlen jejich význam při objasňování příčin klinického obrazu u jednotlivých pacientů. Vedle laboratorních metod je kladen velký význam jednak na klinicko-genetickou část diagnostického procesu, sestávající z podrobného popisu fenotypu a dalších kroků genetického poradenství, ale i na nutnost opakovaných vyšetření pacientů s časovým odstupem. Zdůrazněn a vysvětlen je i význam klinických dotazníků pro správnou indikaci laboratorních testů i nezbytnost kvalitní komunikace s pacientem a jeho rodinou při vysvětlení možností a limitů genetických vyšetření. Dalším důležitým momentem je potom využití různých databází, bioinformatických analýz, opět s jejich možnostmi a limity v současné praxi lékařské genetiky.

5. Rozbor výsledků (závěry, diskuse)

Výsledky jsou shrnuty jednak v komentářích k jednotlivým publikacím a v kapitole „Závěry“. Prezentované výsledky jasně ukazují, že se autorce podařilo naplnit vytyčené cíle práce. Jako diskusi lze označit kapitolu 1.4 - „Vztah genotypu a fenotypu“ se zaměřením na MR a PAS, ve které předkládá i možný postup - algoritmus při vyšetřování pacientů se suspekci na vzácné onemocnění.

6. Nové vědecké poznatky

Autorka se v práci zabývá vyšetřováním pacientů s podezřením na vzácná onemocnění, což samo přináší předpoklad nových poznatků ve skupině velmi raritně se vyskytujících patologických stavů. V rámci publikovaných prací jsou uvedeny i zcela unikátní nové poznatky, které vedly i k další mezinárodní spolupráci. Neméně významné jsou tyto poznatky ale i pro prognosu dalšího vývoje onemocnění u pacienta, pro jeho případnou terapii a pro eventuální možnosti genetické prevence v rodině pacienta. Přínosem je i umožnění komunikace rodin pacientů s obdobným vzácným onemocněním na základě publikovaného sdělení (Publikace 5).

7. Význam práce pro další rozvoj vědního oboru a možnosti aplikace výsledků disertační práce v praxi

Význam přesného odhalení příčiny klinických potíží pacienta na molekulární úrovni je jednoznačný. Výsledky prezentované v práci MUDr. Vlčkové mají nesporný význam jak pro pacienta a jeho rodinu (možnosti sledování, dispenzarizace, komplexní péče, genetická prevence), tak i pro další rozvoj lékařské genetiky, ale i dalších medicínských specializací a to jak v oblasti diagnostiky, tak i nových možností terapie.

Závěr:

Disertační práce MUDr. Markéty Vlčkové je věcná a přehledná. Zpracování je po formální stránce precizní. Souhrn publikací a seznam odborné literatury svědčí o hlubokých znalostech a zájmu o studovanou problematiku. Práce je rovněž příkladem efektivní a postupně zpřesňované analýzy kauzálních příčin vzácných onemocnění s mentální retardací a poruchami autistického spektra s nebo

bez asociace s dalšími zdravotními komplikacemi. Významný je i důraz kladený na nutnou interdisciplinární spolupráci a kontinuální sledování pacientů.

V předložené disertační práci autorka dosáhla vytyčených cílů.

MUDr. Markéta Vlčková v předložené disertační práci prokázala samostatné tvůrčí schopnosti a její práce obsahuje původní a uveřejněné výsledky. Požadavky kladené na disertační práci jsou splněny a mohu ji plně doporučit k obhajobě, neboť odpovídá svým obsahem a rozsahem požadavkům dle paragrafu 47 odstavce 4 Zákona o vysokých školách (č.111/1998Sb.).

Na základě výše uvedených skutečností doporučuji tuto práci přijmout v předložené formě k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji uchazečce udělit akademický titul Ph.D..

V Brně dne 1. 9. 2016

MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.
Oddělení lékařské genetiky
Fakultní nemocnice Brno

Na studentku mám následující dotazy:

V práci uvádíte, že asi u 30-50% pacientů s mentální retardací není etiologie objasněna. Jaký je dle Vašich současných zkušeností předpoklad, že nové metody uváděné ve Vaší práci zlepší tuto diagnostiku?

Jaké jsou rámcově finanční náklady na jednotlivé diagnostické metody zmiňované ve Vaší práci a co byste považovala za významné, aby se finanční prostředky v genetické diagnostice vzácných onemocnění využívaly co nejefektivněji?