

## **Oponentský posudek disertační práce**

**Postgraduální student:**

**Mgr. Jana Čopíková,**

**Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta**

**Název práce:**

**Molekulárně genetická vyšetření u klinicky definované skupiny pacientů se syndromovou poruchou zraku a sluchu u vzácných genetických syndromů asociovaných s hluchoslepotou v ČR a SR.**

**Oponent: prof. MUDr. Jaromír Astl, CSc.**

Cíle prezentované disertační práce jsou uvedeny v kapitole II disertace:

- 1) Zjistit absolutní a odhadnout relativní počet pacientů s klinicky stanovenou diagnózou Sicklerova a Usherova syndromu v ČR a SR
- 2) Shromáždit a molekulárně geneticky vyšetřit soubor pacientů s klinicky zřejmými znaky Sticklerova a Usherova syndromu a získat originální poznatky o molekulární podstatě obou syndromů
- 3) Na základě vyšetření stanovit frekvenci a spektrum mutací v genech pro oba syndromy.
- 4) Zjistit frekvenci a spektrum variant v popsáných genech u jednotlivých syndromů u českých a slovenských pacientů a stanovit tak roli jednotlivých genů v patogenezi obou syndromů.
- 5) Korelovat nalezené mutace s klinickým obrazem u jednotlivých pacientů a na základě těchto výsledků zpřesnit klinická kritéria pro výběr pacientů k molekulárně genetické analýze obou syndromů a zlepšit klinickou diagnostiku a záchyt obou syndromů.
- 6) Vypracovat optimální postup pro efektivní klinickou DNA diagnostiku těchto syndromů.

Práce je prezentována jako původní práce a doložena rozsáhlým souborem kazuistik doložených rodokmenem rodin a sekvenogramy.

Práce je doložena seznamem publikací souvisejících s tématem disertační práce, kde je Mgr. Jana Čopíková prvním autorem či spoluautorem, prvním autorem je žadatelka u jedné publikace s IF 1,529, a jedné publikace v recenzovaném časopisu.

Spoluautorkou je v jedné publikaci s IF 1,339, kde je hlavním autorem školitelka žadatelky, a jedné publikace v časopise s recenzním řízením.

Dále je žadatelka spoluautorkou tří publikací s IF a to jednou s IF 2,496 a druhé s IF=2,831 a třetí s IF=3,578.

Celkový IF žadatelky: IF=11,773

Prezentovaná práce je rozdělena na 6 kapitol v souladu s nároky na původní vědecké dílo tedy úvod, cíle práce, materiál a metody, výsledky, diskuze a závěr. Práce je doplněna o obsah, seznamy zkratk, tabulek, obrázků, grafů, on-line zdrojů a příloh.

V celé práci se autorka striktně drží citační etiky, kde jsou zdroje identifikovány a citovány v souladu s doporučením RUK.

Publikace jsou psány logicky, přehledně, s důrazem na postupné plnění cílů práce a snahou propojit exaktně a účelně teoretické poznatky, vědecké metody genetické analýzy s klinickou praxí a doplněním znalostí pro genetické poradenství. Práce je napsána strukturovaně, jasně a přehledně.

Autorka v předložené disertační práci přesvědčivě dokumentuje své výzkumné schopnosti. Vlastní výzkumná práce svědčí také o kvalitním pedagogickém vedení.

Zhodnocení práce:

Aktuálnost zvoleného tématu: téma disertační práce je vysoce aktuální se zvláštním přihlédnutím k řešení osudu nemocných se vzácnými nemocemi

Splnění stanovených cílů práce: disertační práce splnila stanovené cíle

Zhodnocení zvolené metodiky: metodika zpracování tématu je správně zvolena a vychází z analogických studií u jiných syndromů s postižením sluchu a/nebo zraku.

Význam pro další rozvoj vědy: Disertační práce Mgr. Jany Čopíkové má nejen molekulárně genetický ale zejména klinický význam, který umožní včasnou diagnostiku syndromových poruch sluchu a/nebo zraku. Tento dopad lze především spatřovat ve včasné rehabilitaci sluchu sluchadly a/nebo zařazení nemocných do implantačních programů sluchové neuroprotézy. Pro nemocné to má zásadní dopad do jejich socio-ekonomické situace v životě a schopnosti integrace do společnosti slyšících.

Zhodnocení práce

V úvodu se autorka věnuje definici hluchoslepy obecně včetně klinické klasifikace postižení. Tato kapitola zahrnuje také údaje o incidenci tohoto postižení v některých evropských zemích, ale také v Kanadě či USA. Autorka popisuje podrobněji a přehledně známé syndromy spojené s poruchou sluchu a zraku. Autorka detailněji charakterizuje Sticklerův a Usherův syndrom s detailním rozбором klinického obrazu syndromů a to jak očních, tak poruch sluchu. Tyto syndromy také přesně charakterizuje podle etiopatogenetické příčiny klinického postižení včetně molekulárně genetické charakteristiky jednotlivých forem těchto syndromů.

Lze pouze vyzdvihnout fakt, že autorka dokázala získat celkem 155 pacientů s Sticklerova resp. Usherova syndromu (75 a 80 probandů). V metodách autorka velice precizně popisuje analyzované geny a metody sekvenční analýzy.

Výsledky jsou popsány velice detailně. Za zásadní lze považovat detekci nových mutací jednotlivých genů, které nebyly dosud u nemocných v ČR do té doby popsány. Tento přínos je také v promítnutí výsledků genové analýzy do fenotypu jednotlivých probandů a tím zpřesnění klinických nálezů.

Závěr práce je stručným shrnutím dosažených výsledků a cíle práce stanovené autorkou byly splněny. V závěru však je obtížné přesně oddělit odpovědi na jednotlivé cíle, což je jednak ve formální stránce a jednak v příliš obecných formulacích závěrů. Toto sice nesnižuje nijak celkové hodnocení práce, ale přesnější rozdělení závěru podle stanovených cílů by umožnilo výrazně orientaci při jejich interpretaci.

Výsledky, kterých dosáhla Mgr. Čopíková jsou využitelné v klinické praxi. Z hlediska vývoje oboru lze předpokládat jejich zavedení a aplikaci v klinické praxi nejen v ČR ale i SR. Tyto výsledky však pro tyto klinické aplikace bude ještě třeba převést na klinicky aplikovatelné protokoly nejen z hlediska indikace ke genetické sekvenci, ale i aplikací v genetickém poradenství.

Výsledky, které byly v této práci dosaženy, jsou originální a jsou výsledkem práce, kterou prokazatelně prováděla samostatně Mgr. Čopíková. Tato skutečnost činí tuto disertaci do jisté míry výjimečnou tím, že obsahuje originální, původní dosud nepublikované výsledky.

Připomínky: bez zásadních připomínek

Dotazy:

- 1) Prosím o shrnutí absolutní a relativní incidence diagnózy Sticklerova a Usherova syndromu v ČR a SR
- 2) Prosím o shrnutí a popis optimální postup pro efektivní klinickou DNA diagnostiku těchto syndromů.
- 3) Jaký diagnostický algoritmus doporučujete k diagnostice STL a USH syndromu ve vztahu ke skóre systému dle Robina? Lze jej modifikovat do klinické praxe u Usherova syndromu?

Na základě předložené práce konstatuji, že Mgr. Jana Čopíková prokázala schopnost samostatné vědecké činnosti. V prezentované podobě práce splňuje požadavky, kladené na disertační práci v doktorském studijním programu a doporučuji Mgr. Janu Čopíkovou k obhájení a udělení titulu Ph.D. u příslušné oborové komise podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb.

V Praze 4. 1. 2021

prof. MUDr. Jaromír Astl, CSc.

Přednosta

Klinika otorhinolaryngologie a maxilofaciální chirurgie 3. LF UK a ÚVN

U vojenské nemocnice 1200

Praha 6

Email: Jaromír.astl@uvn.cz

Tel: 973203160