



**Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
Albertov 4, 128 00 Praha 2**

Oponentský posudok na dizertačnú prácu Mgr.Jany Čopíkovej

**MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ VYŠETŘENÍ U KLINICKY DEFINOVANÉ SKUPINY PACIENTŮ SE
SYNDRÓMOVOU PORUCHOU ZRAKU A SLUCHU U VZÁCNÝCH GENETICKÝCH SYNDRÓMŮ
ASOCIOVANÝCH S HLUCHOSLEPOTOU V ČR A SR.**

Mgr. Jana Čopíková

Univerzita Karlova , 2.lékařská fakulta

**Školitel: MUDr. Radka Kremlíková Pourová, PhD
Konzultant : MUDr. Anna Křepelová, CSc**

Predložená dizertačná práca Mgr. Jany Čopíkovej bola vypracovaná v Ústave biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Je písaná v českom jazyku a je tvorená šiestimi kapitolami: Úvod, Ciele práce, Materiál a metódy, Výsledky, Diskusia a Záver. Nasleduje zoznam publikácií autora, zoznam použitej literatúry. Práca je doplnená prílohou s kazuistikami diagnostikovaných pacientov so STS. Pred obsahom je vložené Prehlásenie autora, Identifikačný záznam, Poďakovanie a Zoznam používaných skratiek. Práca má bez príloh 141 strán, 14 obrázkov a 23 tabuliek. Zaoberá sa molekulárne genetickým vyšetrením pacientov so syndrómovou poruchou zraku a sluchu.

V úvode práce autorka definuje pojem hluchoslepoty, jej výskyt a etiológiu. Vymenováva najčastejšie genetické syndrómy, ktoré vedú k strate zraku a sluchu. V ďalšej časti úvodu podrobne čitateľa oboznamuje so Sticklerovým syndrómom (ďalej STS), venuje sa histórii, incidencii, podrobne popisuje variabilný klinický obraz STS. V tejto časti názorne a podrobne predstavuje poruchy kolagénu ako príčiny syndrómu a dopad na fenotyp pacienta. V tabuľke č.1 je stručný prehľad jednotlivých typov STS, kauzálnych génov a hlavných klinických príznakov. V tab. č.2 sú prehľadne uvedené ďalšie genetické syndrómy (spravidla skeletové dysplázie), ktoré sú asociované s uvedenými génmi. Vzhľadom na extrémnu variabilitu STS sú zaujímavé diagnostické kritériá pre STS. V druhej časti úvodu je podrobný popis druhého sledovaného syndrómu s hluchoslepotou - Usherovho syndrómu (ďalej USH). Tak, ako v prvej časti úvodu, charakterizuje tento autozómovo recesívny syndróm so značnou genetickou heterogenitou a klinickou variabilitou. Na rozdiel od STS nemá prejav na skelete a podozrenie na tento syndróm vychádza často z ambulancie očnému špecialistu alebo foniatra. Genetická heterogenita USH syndrómu je prehľadne uvedená v tabuľke č.6.

Celý Úvod je spracovaný prehľadne. Široká problematika klinickej a genetickej heterogenity dvoch najčastejších syndrémov asociovaných s poruchou zraku a sluchu je v jednotlivých kapitolách uvádzaná podrobne a prehľadne, takže v úvode autorka dostatočne oboznámi čitateľa so symptómami, variabilitou klinických znakov a hlavne s významným pokrokom v oblasti identifikácie nových kauzálnych génov.

V kapitole **ciele práce** si autorka stanovila 6 hlavných cieľov práce.:

1. Zistiť počet pacientov s klinicky stanovenou diagnózou STS,USH v ČR a SR.
2. Molekulárne geneticky vyšetriť súbor pacientov so STS a USH .
3. Zistiť frekvenciu a spektrum variant u českých a slovenských pacientov.
4. Korelovať fenotyp-genotyp a upresniť klinické kritériá a tým zlepšiť výber pacientov, upresniť diagnózu uvedených syndrémov.
5. Vypracovať optimálny postup pre klinickú a DNA diagnostiku u detí a dospelých s poruchami zraku a sluchu navrhnuť nové diagnostické algoritmy.

V kapitole **Metódy a materiál** je popísaný súbor pacientov a laboratórne metódy, ktoré boli realizované v spolupráci s Laboratóriom pre štúdium vzácnych ochorení Kliniky detského dorastového lekárství 1. LF a VFN pod vedením doc. MUDr. Petry Liškové, M.D., Ph.D. Autorka predstavila podrobne metódy molekulárne genetickej analýzy aj s jej progresívnym vývojom. Je predovšetkým laboratórnym pracovníkom, z textu práce však možno vytušiť úzku spoluprácu s klinickými genetikmi.

Výsledky a Diskusia sú sumarizované na 47 stranách. Sú rozdelené do dvoch skupín podľa syndrémov. Súbor vyšetrených pacientov je prehľadne uvedených v tabuľkách s klinickými príznakmi a detegovanými variantami kauzálnych génov. S malou výhradou, že malý počet vyšetrených pacientov zo Slovenska nemožno predstavovať ako reprezentatívny. Výstižné sú grafy s uvedením zastúpenia jednotlivých génov u pacientov s potvrdeným STS a USH syndrómom. V diskusii sú podrobne rozoberaná patogenita novo zistených variant v oboch génoch. Veľký prínos práce pre prax vidím v navrhnutých indikačných kritériách pre STS a USH syndróm. Sú doplnené návrhom diagnostického algoritmu u jedincov s poruchou sluchu a zraku. Veľkým prínosom práce je vypracovanie stratégie genetického testovania STS a USH syndrému. V dvoch publikovaných prácach je autorka hlavným autorom, v práci Čopíková, J. et al., rozširuje fenotypové spektrum asociované s variantami v géne COL2A1 a COL11A1 géne. V ďalších 2 prácach je autorka spoluautorom a sú prínosom pre rozšírenie poznania etiológie hluchoslepoty. Práca bola realizovaná na veľkom súbore pacientov (ide o veľmi vzácne syndrómy) , 45 pacientov s podozrením na STS, z toho potvrdená diagnóza bola u 79%. U 30 pacientov s podozrením na USH syndróm bola príčina hluchoslepoty objasnená u 78% pacientov. Možno konštatovať, že vlastné výsledky práce poskytujú odpovede na otázky vymedzené ako ciele dizertačnej práce.

Zo zoznamu publikácií autora je zrejmé, že Mgr.Jana Čopíková sa nezaobrá len laboratórnou diagnózou, ale dokáže zvládnuť problematiku vzácnych syndrémov v celej jej škále. Práce boli publikované v zahraničných odborných časopisoch (napr. Čopíková et al.: Ann Hum Genet . 2020 Sep;84(5):380-392.Expanding the phenotype spectrum associated with pathogenic variants in the COL2A1 and COL11A1 genes, Kremlikova Pourova R, Paderova J, Copikova J, Kousal B, Dudakova L, Liskova P.J AAPOS. 2018 Aug;22(4):312-314.e3. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.12.009. Epub 2018 Mar 15. J AAPOS

Prehľad použitej literatúry je rozsiahly , súčasný a je bez chýb.

Komentár:

K predloženej práci mám nasledujúce dotazy :

- Je známe , že mutácie COL2A1 génu sú príčinou viacerých skeletálnych dysplázií. Tou najčastejšou je spondyloepifyseálna dysplázia kongenitálna, (SEDC) ktorá sa

v mnohých symptómoch podobá STS. Existujú preferenčné exony v géne COL2A1 pre SEDC a pre STS?

- Aké máte ďalšie plány s pacientami, kde klinický obraz je veľmi suspektný pre vyšetrované syndrómy a u ktorých neboli zistené kauzálne zmeny?

Celkovo prácu Mgr.Jany Čopíkovej možno hodnotiť ako úspešnú. Časť jej literárneho prehľadu možno po úprave použiť ako stručnú príručku pre oboznámenie lekárov s problematikou porúch sluchu a zraku v praxi. Výsledky práce odpovedajú na vytýčené otázky, boli publikované v zahraničných časopisoch s impakt faktorom a majú priamu klinickú aplikáciu v diagnostike syndrómov s poruchou zraku a sluchu. Práca rozsahom a kvalitou splňuje požiadavky kladené na dizertačnú prácu.

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

V Prahe, 21.1.2021

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lekárskej genetiky
1. lekárska fakulta UK a VFN v Praze