



V Praze dne 19.01.2022

**Posudek na doktorskou disertační práci Ing. Ivany Jedličkové:  
Genetické a molekulární příčiny neurodegenerativních a neuropsychiatrických onemocnění**

Předkládaná disertační práce Ing. Ivany Jedličkové se věnuje objasňování genetických příčin vzácných neurodegenerativních onemocnění, a to zejména adultní formy NCL (ANCL), neuronální intranukleární inkluzní nemoc (NIID) a spinální svalové atrofie (SMA).

Práce je založena na šesti publikacích, které jsou věnovány této problematice. U tří z nich je prvním autorem. Všechny práce jsou publikovány v zahraničních časopisech s IF, z toho dvě spoluautorské publikace jsou v časopise *Neurology*, jedna prvoautorská publikace v časopise *European Journal of Human Genetics* a jedna v časopise *J Neuropathol Exp Neurol*. Další prvoautorská publikace je v časopise *Mol Genet Genomic Med* a poslední práce je typu Letter to editor v časopise *Ann Clin Transl Neurol*. Publikáční aktivita autorky je tedy na velmi dobré úrovni a překračuje požadavky doktorského studia v biomedicině.

Formálně je práce členěna na 9 kapitol, celkem má 61 stran a 6 příloh – výše zmíněné publikace.

Poměrně rozsáhlý úvod (23 stran) definuje klíčové pojmy a popisuje jednotlivé klinické jednotky, kterým se autorka věnuje. Oceňuji výběr literárních zdrojů, které jsou použity – jde o recentní a renomované zdroje, ukazuje to na dobrou orientaci v problematice. Za nadbytečné naopak považuji množství obrázků (obrázky 1 až 9), které jsou převzaty z původních článků.

Ve druhé kapitole jsou definovány tři základní cíle disertační práce. Cíle jsou jasné, srozumitelné. Jde o vysoce aktuální problematiku.

Výsledky jsou prezentovány formou komentáře k jednotlivým publikacím. Za významné výsledky považuji osobně zejména tři výsledky:

1, Souhrn výsledků analýz z WES uvedených v tabulce Tab II (strana 30). Jsou zde uvedeny konkrétní výsledky autorky, konkrétní výsledky analýz, na kterých se podílela. Tyto výsledky jsou zároveň podkladem první spoluautorské publikace.

2, Zajímavý je také přístup k identifikaci 30bp duplikace v genu *DNAJC5*. Tento přístup ilustruje mnohé nedostatky běžné analýzy dat z NGS.

3, Identifikace delece v genu *SMN1*, která ukazuje schopnost aplikovat různorodé metody molekulární genetiky s cílem identifikovat kauzální variantu.

Tyto výsledky společně ukazují, že autorka se velmi dobře orientuje v problematice, používá aktuální metody a způsoby analýzy dat. Výsledky, které získali, jsou přínosem pro obor.

Diskuze je poměrně stručná. Seznam použité a citované literatury má celkem 17 stran. Literární zdroje jsou uvedeny jednotně.

K předložené disertační práci mám dva dotazy:

**1, Analýza dat z WES na přítomnost expanzí tandemových repetic (TR)**

Na základě zkušenosti s identifikací varianty v genu *ATN1* pomocí algoritmu Expansion Hunter – plánujete (nebo již případně byla provedena) analýzu většího souboru dat z WES ve vaší laboratoři na přítomnost expanzí TR? Byly v mezidobí tímto přístupem prokázány nějaké další expanze TR? Byl tento přístup aplikován i na data z WGS? Případně, pokud ano, zda jste porovnávali efektivitu tohoto přístupu pro data z WES a WGS?

**2, U pacienta s dg. iNIID ale dosud neobjasněnou příčinou nemoci, navrhuje autorka použít nějaké další postupy s cílem objasnit příčinu nemoci u pacienta? Zda byly data z WGS – celogenomového sekvenování již vyhodnocena, příp. jak postupovala při hodnocení dat z WGS u tohoto pacienta?**

**Souhrnem** lze říct, že téma disertační práce je aktuální, výsledky ukazují na výbornou orientaci v metodách a také schopnost analýzy dat. Publikační aktivita autorky je nadprůměrná. Doporučuji přijetí disertační práce Ing. Ivo Jedykové jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti Ph.D.



MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.