

## Posudek na Disertační práci

**Název práce:** Korelace genotypu a fenotypu vzácných onemocnění s využitím Human Phenotype Ontology k zefektivnění molekulárně genetické celogenomové diagnostiky

**Řešitel:** MUDr. Martin Schwarz

Předkládaná práce dr. Schwarze je zaměřená na problematiku využití klasifikačního systému Human Phenotype Ontology (HPO) v rámci genetické diagnostiky u pacientů se vzácnými onemocněními. Práce je psaná v českém jazyce, má celkem 86 stran, z toho 62 obsahových, vlastní práce od úvodu po závěr má 56 stran. Přílohy práce mají celkem 94 stran a obsahují bohatou publikační aktivitu řešitele (celkem jde o 8 publikací, z nichž 2 jsou dle informací autora ve fázi recenzního řízení). Celkem je citováno 134 zdrojů, formát citací i reference v textu jsou v souladu s formálními pravidly. Osobně bych se vyvaroval rozsáhlejšímu citování skript (Otová et al., 2022) byť jde jen o teoretické pasáže v úvodu.

Vlastní práce je logicky členěna do obvyklých částí (Úvod – Metodika – Výsledky – Diskuse – Závěr) a obsahuje jen minimum spíše náhodných pravopisných či typografických chyb, které zde nebudu proto zmiňovat, v některých částech úvodu jsou místo odborných termínů používány termíny obecné až hovorové, což ale celkovou kvalitu práce zásadněji nesnižuje.

Významnější připomínky mám ke koncepci práce jako takové. V úvodu je jako cíl práce uvedeno:

*Cílem této práce je zpřesnění diagnostiky VO, upravení a doplnění HPO terminologie o české ekvivalenty. Překlad HPO do češtiny povede k širší možnosti použití terminologie odbornou veřejností (zdravotníci bez dobré znalosti angličtiny), možnosti implementace HPO v českých infromatických systémech a expertních systémech a možnosti strojového zpracování nestruturovaných zpráv v češtině. Výstupem bude zavedení optimalizovaných metod prioritizace patogenetického potenciálu nalezených variant na základě principu HPO.*

Což ale příliš nekorresponduje s názvem práce jako takové. Projekt překladu HPO do češtiny je v klíčových částech práce zmiňován jako nosné téma, například dále v úvodu, kde je uvedeno:

*V rámci výzkumné činnosti jsme se významně podíleli na vzniku české jazykové mutace HPO termínů ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky ([www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--hpo-human-phenotype-ontology](http://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--hpo-human-phenotype-ontology)).*

v sekci výsledky, kde autor uvádí:

*4.6. Překlad Human Phenotype Ontology Aktuálně je přeloženo a schváleno 100 % termínů (Obrázek 7). České termíny jsou součástí vydání HPO verze dostupné na serveru Github od 5.4.2023*

*(<https://github.com/obophenotype/human-phenotype-ontology/releases>). Autor disertace byl druhým nejproduktivnějším překladatelem české verze, a čtvrtým nejproduktivnějším ze všech jazykových mutací, s*

*počtem 59 099 slov. Překlad termínů HPO je oficiálně uveden na webu Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP (SLG; <https://slg.cz/hpo/>) a stal se součástí oficiálních diagnostických doporučení.*

Projekty lokalizace klasifikačních systémů jsou velmi užitečné a vzhledem k rozsahu také extrémně náročné pro expertní překladatelský tým, ale účast na takovém projektu nelze brát jako vlastní výzkumnou činnost (jak je snad jen omylem v citované pasáži uvedeno). Díky této diskrepanci pak hlavní nosné téma práce – tedy využití HPO pro zefektivnění diagnostiky vzácných onemocnění - ustupuje nespravedlivě do pozadí, byť je toto využití v práci uvedených (a také publikovaných) kazuistikách doloženo.

V metodické části jsou z mého pohledu nešťastně uvedeny kazuistické případy (vlastní výsledky vyšetření jsou pak uvedeny v části Výsledky a komentáře pak v části Diskuse) a jen stručně pak seznam HPO kódů, které byly vybrány k jednotlivým případům, aniž by autor blíže rozvedl jakým způsobem probíhá jejich výběr a následná korelace s výsledky genetického laboratorního vyšetření. Například pokud už byla v metodice zmiňována audiometrie (část 3.4.3) mohlo to být propojeno právě s HPO, místo toho je nešťastně opět zmíněna metodika překladu HPO do češtiny (část 3.6 a Tabulka 9).

Také v části diskuse a závěru je pozornost autora zaměřena hlavně na komentář jednotlivých kazuistických případů, a rozbor hlavní nosné myšlenky disertační práce je skoro neviditelný, není podrobněji rozebráno, zda a jakým způsobem byly naplněny cíle práce ve smyslu jejího názvu, v této části autor opět míří k dokončenému projektu překladu HPO, což by ale neměl být hlavní cíl disertační práce.

Tato nejednoznačná prezentace hlavního nosného tématu, bohužel, ubírá na kvalitě práce, která je jinak vystavena okolo velmi kvalitní práce s přesahem do výzkumu i klinické medicíny a je podložena kvalitní publikační aktivitou. Proto i přes výše uvedené připomínky, **práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.**

Pro autora mám několik otázek, které navazují na výše uvedené postřehy.

Otázky:

- 1) Jakým konkrétním způsobem napomohlo využití HPO k vyřešení uvedených případů? Pokud by HPO klasifikace (či srovnatelný klasifikační systém) nebyla k dispozici, zabránilo by to vyřešení některého z těchto případů?
- 2) Ve výše uvedeném textu uvádí autor, že se český překlad termínů HPO stal součástí oficiálních diagnostických doporučení. Pro jaké skupiny vzácných onemocnění jsou

tato doporučení určena? Respektive pro jaké skupiny vzácných onemocnění by bylo nejučelnější takováto doporučení vytvořit?

- 3) Jaké jsou zkušenosti autora se softwarem pro obrazovou analýzu dysmorfických znaků (virtuální syndromologie)? Jsou tyto nástroje využitelné pro HPO typizaci?

V Praze, dne 18.1.2023

prim. MUDr. Antonín Šípek Jr, Ph.D.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

