

KORELACE GENOTYPU A FENOTYPU VZÁCNÝCH ONEMOCNĚNÍ

S VYUŽITÍM HUMAN PHENOTYPE ONTOLOGY

K ZEFEKTIVNĚNÍ MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ

CELOGENOMOVÉ DIAGNOSTIKY

Předložená disertační práce doktorského studijního programu “Molekulární a buněčná biologie, genetika a virology” je v širším slova smyslu zaměřena na téma týkající se genotypu a fenotypu vzácných onemocnění (VO). Jako vzácná onemocnění jsou označována klinicky heterogenní, převážně dědičná multisystémová onemocnění s velmi nízkým výskytem v populaci. Onemocnění bývá definováno jako vzácné, pokud postihuje méně než 5 osob z každých 10 000 lidí. Bylo celkem definováno kolem 5 tisíc různých nemocí, které odhadem postihují až 20 milionů Evropanů. Projevují se brzy po narození a postihují až 2–5 % dětí, mohou se však projevit i později v průběhu dětství či v dospělosti. Asi 80 % VO má genetickou etiologii, nicméně u většiny VO zůstávají jejich příčina nebo kauzální gen neznámé (např. Macek jr., 2019).

K identifikaci genetických variant těchto onemocnění bývají používány různé laboratorní molekulárně genetické metody, avšak jejich identifikace nemusí být vždy úspěšná. Právě v podobných případech je řešením sledování fenotypu daného pacienta, neboli identifikace onemocnění nikoliv na základě genetických metod, ale klinických příznaků lišících se od zdravé kontroly. Za tímto účelem byla vytvořena terminologie Human Phenotype Ontology. Doktorand Martin Schwarz byl součástí týmu projektu, který se zabýval překladem strukturované ontologie jednotlivých fenotypových znaků do českého jazyka, jejíž použití zvyšuje záchytnost u genetických metod.

Prvním cílem disertační práce bylo tedy v návaznosti na zmíněný projekt zpřesnění diagnostiky VO, upravení a doplnění HPO terminologie o české ekvivalenty. **Dalším cílem disertační práce** bylo identifikovat jak známé tak i

nové a unikátní varianty zodpovědné za rozvoj VO jednak u pacientů s časným nástupem obtíží, jednak u pacientů s pozdním nástupem onemocnění, které postihuje pouze jeden systém, případně je podezření na velmi vzácnou hereditární nádorovou predispozici. V návaznosti na to si doktorand předsevzal sledovat korelaci mezi genotypem a fenotypem, čemuž odpovídá provedení tzv. prioritizace nalezených genomových variant na základě jejich asociace s daným klinickým fenotypem onemocnění. Termín korelace zde nebyl použit ve smyslu hledání jakéhosi vzájemného matematického či statisticky významného vztahu mezi dvěma skupinami projevů daných onemocnění. Disertace vlastně pouze dokládá důležitost sledování jak genotypu, tak projevů fenotypu na 5 spíše ojedinělých kazuistikách, aniž by se pokusila tyto vztahy ověřit na širších skupinách pacientů. V tomto směru a zároveň po prostudování disertace jako celku bych viděla jako příhodnější, méně zavádějící název “asociace genotypu a fenotypu” než korelace “genotypu a fenotypu”. V disertaci nebyla zformulována žádná hypotéza.

Disertační práce má standardní členění, obsahuje celkem 86 stran textu, vychází ze 134 místy nejednotně citovaných literárních zdrojů a je doplněna 10 tabulkami a sedmi obrázky. Teoretická část práce obsahuje 20 stran textu, kde jsou kromě problematiky avizované v cílech (Human Phenotype Ontology, pěti vybraných vzácných syndromů, tj. Zimmermann-Laband syndrom vázaný na KCNN3, Lokalizovaná neurofibromatóza v mozaice, Ektodermální dysplázie, Autozomálně dominantní hluchota vázaná na TBC1D24 v koincidenci se složenou heterozygocí variant v genu STRC, Autozomálně recesivní Crohnova nemoc vázaná na DUOX2) akcentovány (téměř polovina textu) genetické laboratorní metody. Některé její podkapitoly nelze pokládat za literární rešerži, neboť vychází jen z jednoho citačního (podkapitoly 1.1.1. a 1.1.2.), navíc v případě první podkapitoly sekundárního citačního zdroje, kde je použita učebnice Otové (2022) citovaná třikrát.

V teoretickém úvodu bych narozdíl od takto místy zjednodušeně pojaté metodologie očekávala spíš literární rešerži vlastního tématu, to znamená hlubší rešerži vlastní problematiky disertace, tedy popsat na základě dosud publikované literatury jak spolu koreluje genotyp a fenotyp vzácných onemocnění. Tato kapitola by pak doktorandovi umožnila komplexněji se zamyslet nad výsledky jeho kazuistik a promítnout tak dílčí zjištění do širšího

kontextu. Závěr a souhrn však opakuje hlavní význam ontologie, dílčí zjištění jednotlivých kazuistik. Termín korelace či asociace či alespoň nezastupitelnost obou metodologických přístupů, tedy sledování jak genotypu, tak fenotypu v souhrnu ani v závěru nezaznívá.

Závěr

Disertační práce dosahuje úrovně kladené na disertační práce daného studijního oboru. Předsevzaté cíle byly splněny, v příloze byly uvedeny 4 publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce. Z těchto přiložených publikací s IF oceňuji především spoluautorskou studii Kratochvílové et al. (2022) v prestižním časopise *European Journal of Paediatric Dentistry* (1. kvartil, dentistry), která jediná vychází z většího souboru, tj. 13 pacientů s ektodermální displazií, ostatní 3 prvoautorské již publikované studie jsou kazuistiky v časopisech 3. či ve dvou případech 4. kvartilu příslušných skupin časopisů s IF pod 0,5. Dvě prvoautorské publikace doktoranda, opět kazuistiky věnované zbývajícím představovaným vzácným onemocněním (Crohnově nemoci a autozomálně dominantní hluchotě), byly v době odevzdání disertace v recenzním řízení. V disertaci jsem nenašla žádné závažné nepřesnosti ani chyby, které by významně ovlivnily či snižovaly její kvalitu. Jedná se jen o několik nepřesností v podobě drobných typografických chyb.

Protože práce odpovídá organizačnímu řádu doktorského studia, doporučuji ji k obhajobě a získání titulu Ph.D.

V Praze, dne 18.1. 2024

Prof. RNDr. Jana Velemínská, Ph.D.

Katedra antropologie a genetiky člověka

Přírodovědecká fakulta UK