



Přednostka: Prof. MUDr. Aleksis Šedo, DrSc.

Adresa: U nemocnice 5, 128 53 Praha 2
Telefon/Fax: 22496 5732

Spectabilis

doc. MUDr. Ondřej Hrušák, Ph.D.
2. LF UK v Praze

K rukám paní Ivany Tinkové

V Praze 21. 3. 2012

V c: Oponentský posudek dizertace práce paní Mgr. Šárky Bendové

Dizertace práce paní Mgr. Šárky Bendové „*Neurofibromatóza typu 1 a zárodečné mutace genu NF1 u českých pacientů*“ shrnuje autorin podíl na programu primární diagnostiky neurofibromatózy zahrnující analýzy genu *NF1* u indikovaných pacientů. Dizertace práce vypracovaná formou komentovaného souboru 6 článků (4 vyšších se sumárním IF=9.042, z toho 1x první autor, a 2 publikovaných, z toho 1x první autor) je shrnutím komplexního programu definovaného v cílech práce. Tyto se neomezují pouze na samotnou mutační analýzu *NF1*, ale vhodně i další aspekty molekulární a populační genetiky neurofibromatózy typu 1.

Dobře tivá a pečlivě vypracovaná dizertace práce je uvedena stručným, leč výstižným pohledem studované problematiky odkazujícím na 75 literárních zdrojů (citace 1-75), ze kterého je jednoznačně patrná kvalitní orientace autorky ve studované problematice. Má jediná výtku směřující k – pro mne nepochopitelnému – nezařazení originálních a navíc hodnotných výsledků autorky a jejích kolegů týkajících se pacientů s mutacemi v *NF1* z řady publikovaných zahraničních prací. Práce pokračuje komentáři autoriných publikací a jejich hlavních zjištění zasazených do kontextu publikovaných zahraničních prací (což zmírňuje mou výtku k úvodnímu oddílu). Práci uzavírá stručný a až příliš strohý Závěr shrnující hlavní výsledky analýz *NF1* u 67 nemocných splňujících NIH kritéria a osob s netradičními fenotypovými projevy neurofibromatózy. (Například vlastní metodika práce je odbyta v této: „Pro účely efektivní mutační analýzy jsme optimalizovali sadu molekulárně genetických metod a porovnali jejich účinnost z hlediska výkonnosti dat.“, což možná trochu nešťastně degraduje úsilí autorky při zdolávání úskalí DHPLC, sekvenování, MLPA, FISH, i statistických metod analýz genu s 61 kódujícími exony.)

Publikace výstupů autorky v recenzovaných časopisech s IF jsou v kontextu ČR a výsledky analýz *NF1* zcela unikátní a prioritní, nadto s vysokým klinickým potenciálem. Metodické postupy řešení problematiky zahrnují zcela korektní a moderní postupy vycházející z rozsáhlých zkušeností a kvality školitelského pracoviště.

Zásadní výtky k textu ani formě dizertační práce paní Mgr. Šárky Bendové nemám. Práci považuji za pečlivě vypracovanou a rozsah práce, s ohledem na předložené publikace autorky, za dostatečný. Svě výše uvedené komentáře nepovažuji za zásadní a interferující s výsledným hodnocením dizertační práce.

Celkově považuji dizertační práci paní Mgr. Šárky Bendové za tematicky i informačně kvalitní dílo vyzrálého autora. Práci jednoznačně doporučuji k obhajobě podmiňující udělení titulu Ph.D. za jménem.

Na autorku bych měl dotaz týkající se mutační analýzy *NF1*:

V první práci založené na DHPLC autorka identifikovala mutace v *NF1* u „pouze“ 15/20 nemocných s neurofibromatózou typu 1. V diskusi autorka uvádí řadu možných a logických příčin, které se podílejí na ne zcela 100% detekci alterací. Jednou z nich je „...not 100% sensitive“ analýza pomocí DHPLC.

V poslední práci (č. 6) autorka porovnává DHPLC analýzu s analýzou založenou na sekvenování *NF1* z mRNA (resp. cDNA). U 18, metodou DHPLC negativně testovaných nemocných, byla nalezena zárodečná mutace u 8 pacientů. O jaké mutace se tedy jednalo, a proč nebyly detekovány pomocí DHPLC? Byly předchozí výsledky falešně negativně hodnocených analýz DHPLC na základě toho zjištěny zpětně kontrolovány?

Doc. MUDr. Zdeněk Kleibl, PhD

ÚBEO, 1. LF UK

Tel: 224965745; zdekleje@lf1.cuni.cz