

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Petry Paulasové „Využití molekulárně cytogenetických metod v reprodukční genetice“

Předkládaná práce o rozsahu 92 stran je založena na souboru 5 publikací s IF, přičemž autorka je první autorkou dvou z nich. Presentaci výsledků obsažených v publikacích předchází úvodní část o rozsahu 26 stran. Každé prezentované publikaci je předřazeno stručné shrnutí jejích nejvýznamnějších výsledků. Práce tvoří celek s dobře vysledovatelnými hlavními motivy – v praktické rovině jde o detekci aneuploidii v pohlavních či embryonálních buňkách, v teoretické rovině pak o snahu přispět k porozumění vzniku těchto komplexních jevů. Téma práce je v oblasti klinické genetiky trvale vysoce aktuální.

První z prezentovaných publikací (Paulasová P. et al. The peptide nucleic acids as probes for chromosomal analysis: Application to human oocytes, polar bodies and preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod* 2004, 10:457-472) dokladuje autorčiny zkušenosti s prací s tzv. PNA sondami jako alternativou ke klasické metodě FISH. Stejná problematika je věnována i druhá a třetí prezentovaná publikace. V druhé práci je autorka členkou autorského kolektivu, který srovnává aplikační možnosti metod PRINS a PNA, třetí práce na toto téma představuje review z roku 2008 zaměřené na využití PNA sond v cytogenetice. Vzhledem k datování této poslední publikace by bylo vhodné podat k ní širší komentář dobře doložený recentními citacemi, ze kterého by byla zřejmá současná pozice této metody mezi nástroji molekulární cytogenetiky. Výše zmíněné tři publikace dokládají autorčinu metodickou vybavenost, schopnost metody v diagnostické laboratoři prakticky provozovat, jejich výsledky navzájem konfirmovat a správně interpretovat.

Zajímavé poznatky jsou prezentovány v druhé části disertační práce, kterou tvoří publikace zabývající se studiem chromosomových aneuploidii ve spermiích nosičů germinální mutace v genu TP53 ve srovnání s normálními kontrolami. Za pomoci metody FISH a statistické analýzy zde byla prokázána statisticky signifikantně zvýšená frekvence aneuploidii u nosičů mutace v TP53. V této části práce bych uvítala detailnější vysvětlení mechanismů, jimiž TP53 může ovlivňovat korektní průběh meiotického dělení, pokud je možné k této problematice najít obšírnější údaje v literatuře nebo odvodit ze znalosti mnohočetných funkcí tohoto zásadního genu a jeho produktu.

Ve třetí části práce je prezentována publikace tematicky navazující na předchozí studiem poruch spermatogeneze, autorka zde byla členkou řešitelského kolektivu, který odhalil asociaci jedné z variant genu pro ADP-ribozyltransferázu 3 (ART3) s oligospermii u mužů v české populaci.

Práce je zakončena diskuzí, v níž autorka zdůrazňuje důležitost aplikace nových metod, především arrayCGH v reprodukční genetice a zaujímá kritický postoj k metodologickému vývoji, který postihl aplikaci PNA sond. Zde by opět bylo vhodné citovat a více přiblížit recentní výzkumné práce, které tuto zajímavou metodiku využívají. Celkově bych autorce doporučila dbát více na citování literárních zdrojů, z nichž čerpá údaje, zejména v těch pasážích, kde udává frekvenci různých jevů. V abstraktu autorka uvádí frekvenci chromosomových abnormalit u živě narozených dětí jako 0,6%, v úvodu pak cituje publikaci Hassold et al. z roku 2007 a uvádí frekvenci 0,85%. Rovněž u české a anglické verze abstraktu bych očekávala lepší obsahovou shodu, závěrečné části se od sebe značně odlišují.

I přes výše zmíněné drobné nesrovnalosti však tato disertační práce plně splňuje požadavky na práci tohoto typu kladené, doporučuji ji k obhajobě a následnému udělení titulu Ph.D. uchazečce.

V Praze, 27. 8. 2013

Doc. RNDr. Marie Korabečná, Ph.D.
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK v Praze