

Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Lenky Noskové
Využití nových genomických technik ve studiu patogeneze vybraných vzácných dědičných onemocnění

V disertační práci se Mgr. Lenka Nosková zabývá využitím moderních technik analýzy genomu pro identifikaci molekulární příčiny vzácných geneticky podmíněných onemocnění. Vybrané metody Mgr. Nosková také využila v projektech zaměřených na určení genetické příčiny několika dědičně podmíněných onemocnění (adultní formy neuronální ceroidní lipofuscinozy (tzv. Kufsovy choroby), Rotorova syndromu, defektu mitochondriální ATP syntázy a mukopolysacharidosy typu IIIC).

Disertační práce je založena na 7 publikacích v časopisech s impaktem faktorem z celkového počtu 14 prací autorky. U dvou ředložených publikací je Mgr. Nosková první autorkou.

Disertační práce má 149 stran včetně přiložených publikací. Je psána česky a je rozčleněna do 7 částí. 1. Vzácné choroby a přístup k jejich studiu, 2. Cíle disertační práce, 3. Studium vybraných vzácných metabolických poruch pomocí kombinace nových genomických technik, 4. Souhrn výsledků, 5. Praktický význam dosažených výsledků, 6. Literatura, 7. Kopie publikovaných prací.

Teoretický úvod nazvaný „Vzácné choroby a přístup k jejich studiu“ je přiměřený rozsahem. Autorka zevrubně uvádí čtenáře do studované problematiky. Tabulka a obrázky vhodně doplňují text a umožňují snadnou orientaci v problematice. Přehledné zpracování této části je důkazem toho, že se autorka ve studované problematice výborně orientuje. Cíle studie jsou formulovány ve 4 bodech. Ty pak tvoří osnovu pro výsledkovou část disertační práce. Ta obsahuje jednak základní informace o studovaných vzácných chorobách, stručně popisuje metodiku, která byla při studiu těchto chorob využita a shrnuje výsledky jednotlivých publikací a podíl autorky na řešení dané problematiky. Na závěr v částech 4 a 5 autorka ještě jednou shrnuje významné výsledky jednotlivých studií a popisuje jejich praktický význam pro diagnostiku a léčbu studovaných onemocnění. Práce je opatřena více jak 100 citacemi. Citace jsou voleny přiléhavé, přiměřený je i počet recentních prací. Rozsah citací odpovídá celkové výborné kvalitě práce. Snad jediné co lze této velmi kvalitní disertační práci vytknout je špatná čitelnost některých převzatých obrázků teoretického úvodu.

Chtěl bych autorce položit následující otázky:

1. Korelace mezi složením „transkriptomu“ a „proteomu“ je nízká (max. ~ 40%). Složení proteomu závisí nejen na transkripci, ale i na stabilitě mRNA, účinnosti translace a stabilitě jednotlivých proteinů. Je možné s pomocí nových genomických a bioinformatických technik identifikovat post-transkripční modifikace mRNA a předpovědět stabilitu jednotlivých mRNA a případně účinnost translace a přesněji předpovědět složení proteomu?
2. Jaká je v současné době pozice klasického Sangerova sekvenování v biologickém výzkumu a v jakých aplikacích tato metoda převyšuje svými výstupy moderní „next-generation“ sequencing?

Závěr:

Téma disertační práce je aktuální. Autorka se podílela na zavedení moderních technik strukturní a funkční analýzy genomu, které využila v projektech zaměřených na určení genetické a molekulární podstaty několika dědičně podmíněných onemocnění. Disertační práce dokazuje výbornou teoretickou připravenost autorky a schopnost samostatné vědecké práce. Doporučují přijetí disertační práce Mgr. Lenky Noskové jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Praha 15.4.2013

Doc. MUDr. Jan Živný, PhD.

Ústav patologické fyziologie I. LF UK, Praha