



Department of Pediatrics  
Charles University, 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine

Ke Karlovu 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic  
Tel./ Fax: + 420 224 910 478

## Oponentský posudek

# GENETICKÉ A ETIOPATOGENETICKÉ ASPEKTY SYNDROMU NEKLIDNÝCH NOHOU

Disertační práce  
Postgraduální doktorský studijní program „Neurovědy“

**MUDr. David Kemlink**  
Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

**Školitel: Prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc**

### **Téma disertační práce**

Syndrom neklidných nohou, poprvé popsán Willisem v r. 1685 a podrobně definovaný Ekbomem v r. 1945, je onemocněním častým s možností familiárního i sporadického výskytu. Familialitu výskytu onemocnění nelze dosud spojit s definovaným genem. Problematika je svojí neprobádaností přitažlivá a nová, vychází z kliniky, hledá ukazatele, které by vedly k jemnější fenotypizaci onemocnění a následně k charakterizaci lokalizace genů, spojených se syndromem neklidných nohou. V současnosti, kdy nelze již jednoznačně stanovit hranice klasických lékařských oborů, je prostor disertační práce MUDr. Kemlinka na pomezí neurologie, klinické genetiky, molekulární biologie, biochemie a genomiky. Řešení takto zevrubně pojaté problematiky vyžadovalo neobyčejnou píli, pracovní nasazení, solidní znalosti, vytrvalost a systematickosti doktoranda a v neposlední řadě velmi kvalitní klinické zázemí.

### **Zpracování disertační práce**

Po formální i obsahové stránce má předložená disertační práce MUDr. Davida Kemlinka vynikající úroveň. Práce má rozsah 109 stran a je logicky členěna do šesti oddílů. Po stručném souhrnu autor předkládá úvod, v němž nás přehledným a velmi dobře strukturovaným způsobem na sedmnácti stranách uvádí do problematiky syndromu neklidných nohou, shrnuje současný stav znalostí a vytyčuje cíle studií. Metodická část jasně definuje klinické i genetické studie, genotypizaci mikrosatelitních markerů s jejich vyhodnocením, popisuje použité sekvenční postupy. Statistické analýzy jsou popsány jasně a přehledně. Výsledky předkládané disertace jsou uvedeny zhuštěným, částečně tabelárním, ale srozumitelným způsobem na dvaceti šesti stranách a jsou následně diskutovány zasvěceným způsobem na pěti stranách. Literární přehled obsahuje 122 položek.

### **Cíle práce a jejich splnění, metody zpracování**

Cílem klinické části práce byla identifikace nemocných s familiárním typem syndromu neklidných nohou z celkového souboru diagnostikovaných nemocných, baterii biochemických a hematologických testů se pokusit odhalit možné determinanty obou forem a vytypovat vhodný vstupní parametr spojený s genetickou determinantou onemocnění. Toto by mohlo snížit vliv fenoménu phenokopii na efektivitu genetických vazebných a asociačních

studii. Vytčené cíle práce byly jednoznačně splněny ve všech oblastech – klinické, biochemicko-hematologické, genetické, vazebně-analytické i asociační. Autor prokázal zvládnutí nejmodernějších molekulárně genetických metod a zvláště pak jejich vyhodnocování v klasické vazebné analýze, parametrické vazebné analýze a studiích asociačních.

### **Výsledky práce**

Autor prokázal rozdíl mezi familiární a sporadickou formou syndromu neklidných nohou, kde výrazně dominuje nižší věk při klinické manifestaci formy familiární. Nález výrazně nižších hladin erythropoetinu bude nepochybně stimulovat další studium úlohy změn metabolismu železa v etiopatogeneze studovaného syndromu. Prioritními nálezy je zúžení specifických, se syndromem neklidných nohou spojených úseků na chromosomech 12, 14, 17 a zvláště 19 s návrhem genů, obsažených v těchto lokalitách. Mezi tyto geny patří GARLN1 (neuronální transkripční faktor), vaniloidní receptor, SH3GL2, Rab3a (exocytosa neurotransmiterů), KCNN1 (pomalý kaliový kanál), ubiquitin.

### **Komentář:**

**K předložené práci nemám žádné výtky.** K větší názornosti by posloužil tabelární nebo grafický přehled genů, které jsou situovány v zúžených lokusech chromosomů 12, 14, 17 a 19 a prokázanou nebo hypotetickou úlohou jejich proteinových produktů eventuelně pokus navrhnout jejich možné vazby se stále komplikovanějším metabolomem železa. Použitá literatura mohla být presentována přehlednějším způsobem. Uvedené v žádném případě nesnižuje vysokou úroveň disertační práce.

Dr. Kemlinkovi se podařilo problematice syndromu neklidných nohou dát dynamický rozměr. Možnost vlastní výzkumné práce v genomovém laboratorním centru v Mnichově obzory aplikanta výrazně rozšířila. **V této souvislosti chci vyzvednout první autorství disertanta v dosud nejrozsáhlejší evropské studii, právě přijaté do tisku ve významném odborném časopise Movement Disorders, které by nebylo bez jeho významného přínosu pro realizaci této studie.** V časopise Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie publikuje Dr. Kemlink nálezy spojené se studiem familiární a sporadické formy syndromu neklidných nohou. Další práce nabídnuté do odborného písemnictví spolu s publikovanými pracemi autora, které ukazují zvládnutí klinických i laboratorních přístupů jež vedly k úspěšnému zvládnutí disertační práce, dokumentují schopnost disertanta publikovat v odborném domácím i zahraničním tisku.

### **Závěr:**

**Disertační práce MUDr. Davida Kemlinka přináší originální a významné poznatky s jednoznačným molekulárně-diagnostickým potenciálem a výrazným přínosem pro studium syndromu neklidných nohou na úrovni národní a mezinárodní. V předložené disertační práci MUDr. David Kemlink zcela nepochybně prokázal předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.**

V Praze, dne 26. srpna 2006



Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze