

**Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Romana Šolce**

**Název práce: MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ ANALÝZA VYBRANÝCH KRYPTICKÝCH PŘESTAVEB LIDSKÝCH CHROMOSOMŮ.**

Předkládaná doktorská disertační práce se zaměřuje na studium kryptických strukturních přestaveb lidských chromosomů jako kauzálních příčin patologických fenotypů a/nebo jako součástí přirozené lidské genetické variability. Samotnou práci lze rozdělit na tři hlavní oblasti výzkumu. V první části se autor zabývá studiem kryptických aberací asociovaných s mentálními retardacemi, v dalších dvou se pak věnuje studiu kryptických přestaveb asociovaných s kostními dysplaziemi – tj. mikrolepci a mikroduplikací lokalizovaných v genu *SHOX* a jeho známých regulačních elementech a dále přestaveb chromosomální oblasti 8q24 spojených s mutacemi genu *TRPS1*.

Po formální stránce je disertační práce velmi pečlivě zpracovaná. Je psána moderní formou jako komentovaný soubor pěti původních vědeckých prací vztahujících se k danému tématu. Je přehledně členěná, má 23 stran vlastního textu, je doplněna sedmi ilustrativními obrázky a je doložena 88 citacemi použité literatury a seznamem zkratk. V úvodní části práce je uveden abstrakt v českém i anglickém jazyce a přehledný obsah. V následující krátké úvodní kapitole autor vysvětluje koncepci a strukturu práce. Další kapitola pak obsahuje literární rešerši, která čtenáři uvádí do problematiky studia kryptických přestaveb, jejich definice, klasifikace, mechanismů vzniku, metod jejich detekce apod. V dalších třech kapitolách jsou shrnuty recentní informace o jednotlivých studovaných kryptických aberacích, jejich molekulárně genetické podstatě, frekvenci výskytu, fenotypových projevech atd. Každá kapitola je pak doplněna stručným souhrnem vlastních výsledků souvisejících s daným tématem. V poslední kapitole autor shrnuje perspektivy dalšího výzkumu a zasazuje zjištěná fakta do širšího kontextu. K samotné práci je přiložen rovněž autoreferát v českém i anglickém jazyce.

Text práce je čtivý, dobře strukturovaný a obsahuje pouze minimum překlepů. Autorovi bych vytknula pouze nesprávný zápis karyotypu u žen s Turnerovým syndromem na straně 15, který autor chybně popisuje jako 45,X0, přičemž správný zápis podle platné ISCN nomenklatury (ISCN 2016) je 45,X.

Nejvýznamnější částí disertační práce je soubor pěti vědeckých publikací, které shrnují dosažené výsledky a byly publikovány v odborných impaktovaných časopisech (celkový součet IF 9,687). Mgr. Šolc je prvním autorem dvou z těchto prací, na dalších třech publikacích se významně podílel jako spoluautor. Jeho přímý podíl je u každé práce přesně popsán.

První publikace shrnuje výsledky studie, ve které byly metodou MLPA studovány kryptické přestavby, které by mohly být kauzální příčinou onemocnění u 64 pacientů s idiopatickou mentální retardací. V dalších dvou publikacích byla metoda MLPA využita ke studiu kryptických aberací u 98 nemocných s diagnostikovaným Léři-Weillovým syndromem nebo s idiopatickým malým vzrůstem. V rámci těchto prací byla provedena i mutační analýza exonů genu *SHOX* za využití Sangerova sekvenování. Ve vyšetřeném souboru byly zachyceny jak kauzální aberace, tak i delece vyhodnocené jako populační polymorfismus bez klinického významu. Ve čtvrté publikaci se autoři zaměřili na charakteristiku duplikací v genu *SHOX* nalezených v souboru 250 zdravých osob. Tyto nálezy porovnali s rozsahem a umístěním duplikací u nemocných z vlastních předchozích studií a

identifikovali tak duplikace s vysokým patogenním potenciálem. Výsledky doplnili rovněž metaanalýzou publikovaných duplikací ve sledované oblasti. V poslední práci autoři využili metodu MLPA ke studiu kryptických přestaveb s potenciálním kauzálním významem u devíti nepříbuzných nemocných s trichorhinofalangeálním syndromem. Provedli rovněž mutační analýzu kódujících a nekódujících sekvencí exonů genu *TRPS1* za využití masivního paralelního sekvenování (NGS) a kontrolního Sangerova sekvenování. Vzhledem k tomu, že všechny uvedené práce již byly publikovány a prošly přísným oponentním řízením, není nutné již k jejich obsahu podrobněji diskutovat.

Součástí disertační práce je rovněž podrobný přehled autorových odborných příspěvků na mezinárodních a tuzemských odborných konferencích. Mgr. Šolce se podílel celkem na šesti posterech, které byly prezentovány na zahraničních konferencích (2x jako první autor, 4x jako spoluautor) a dále na dvou přednáškách (první autor) a čtyřech posterech (2x první autor, 2x spoluautor) prezentovaných na konferencích v ČR.

K formálnímu provedení práce nemám zásadní připomínky. Samotný text je sice ve srovnání s klasickými formami disertačních prací poměrně stručný a není členěn do obvyklých kapitol (materiál, metody, výsledky, diskuze, atd.), všechny tyto informace jsou však uvedeny v příložených již publikovaných pracích a podle mého názoru tak není nutné je znovu v průvodním textu opakovat. Domnívám se proto, že předložená disertační práce je koncipována plně v souladu s požadavky kladenými na tento typ práce a svědčí o schopnostech autora nejen koncipovat a provádět vlastní výzkum, ale i kvalitně publikovat dosažené výsledky.

**Dotaz:** Doktoranda bych se ráda zeptala, jaký je jeho názor na perspektivu konvenčních molekulárně genetických a molekulárně cytogenetických technik rutinně využívaných při detekci kryptických chromosomových aberací ve světle rychle se rozvíjejících celogenomových přístupů, jako jsou například čipové technologie a metody masivního paralelního sekvenování a dále v čem vnímá hlavní přínos své práce k rozvoji daného oboru?

**Závěr:** Předkládaná disertační práce má výbornou formální i odbornou úroveň. Přináší ucelený pohled na problematiku kryptických chromosomových aberací a poukazuje na význam studia kryptických chromosomových přestaveb pro lepší pochopení strukturní variability lidského genomu. Použité metodiky jsou moderní a tematicky práce navazuje na současné výsledky zahraničních studií. Dosavadní odborná činnost a publikační aktivita Mgr. Romana Šolce jednoznačně prokazuje, že autor má tvůrčí schopnosti a splňuje všechny předpoklady k samostatné vědecké práci.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji postoupení práce k obhajobě před komisí a v případě, že bude úspěšně obhájena, doporučuji Mgr. Romanu Šolcovi udělit akademický titul Ph.D. podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Doc. RNDr. Zuzana Zemanová, CSc.  
Centrum nádorové cytogenetiky VFN a 1. LF UK  
Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky  
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2