

Posudek na bakalářskou práci	
<input type="checkbox"/> školitelský posudek <input checked="" type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno posuzovatele: Michaela Schierová <hr/> Datum: 21.5.2015
Autor:	
Tereza Kmochová	
Název práce:	
Současné metody a možnosti výzkumu vzácných geneticky podmíněných onemocnění	
<input type="checkbox"/> Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel). <input checked="" type="checkbox"/> Práce obsahuje navíc i vlastní výsledky.	
Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...) Bakalářská práce měla být zaměřena na moderní metody diagnostiky vzácných dědičných chorob a jejich léčbu. Z úvodu práce cituji: „Ve své práci se proto snažím definovat skupinu vzácných onemocnění, zdůraznit význam studia jednotlivých nemocí, přinést přehled příčin jejich vzniku a demonstrovat nové možnosti a metody jejich efektivní diagnostiky, charakterizace a léčby“.	
Struktura (členění) práce: standardní, splňuje všechny požadavky. Literární přehled je na 13 stranách, rozdělený do 7 kapitol různého rozsahu.	
Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány? Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů? Autorka cituje 86 literárních zdrojů s překvapivým rozsahem od roku 1859 do 2015, 12 prací vyšlo před rokem 1950. Citace jsou uvedeny v jednotném formátu. Přestože je počet zdrojů dostačující, neodpovídá obsah práce výše uvedeným cílům, a proto je sporná i relevance literárních údajů. V některých kapitolách je nedostatečný počet literárních zdrojů (např. 3, 4, 6.2., a 7).	
Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány? BP obsahuje analýzu rodokmenu španělské rodiny. K dispozici jsou pouze výsledky analýzy. Zpracováním dat v rodokmenu autorka prokázala schopnost pracovat s genetickými databázemi. Není však jasné, zda se podílela i na přípravě vzorků pro exomové sekvenování. Podařilo se jí identifikovat přítomnost mutací v genu RMND1 u rodičů. Je známa souvislost genu RMND1 i s poruchami sluchu a vlasů? Předpokládáte, že komplexní defektní fenotyp u dcer je způsoben monogenně? Potvrdila Vaše analýza předchozí závěry kolegů z Vaší laboratoře?	
Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň): Formální úroveň práce je velmi dobrá, text je bez překlepů a gramatických chyb, doplněn 6 obrázky a 2 tabulkami. Obrázky 5 a 6 jsou příliš miniaturizované a chybí jim legenda.	

Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Cíle práce, které autorka definovala v Úvodu, nebyly splněny. Autorka se v bakalářské práci nedržela zadaného tématu a původní téma rozšířila např. o evoluční význam mutací, historii genetiky a molekulární biologie, přehled dostupných databází sekvencí apod. Naopak, problematice moderních diagnostických metod věnovala minimum prostoru, příklady vzácných onemocnění, jejich příčiny a terapie v práci naopak postrádám. Podle klíčových slov bych očekávala, že se autorka zaměří na geneticky podmíněné sluchové vady a opožděný psychomotorický vývoj.

Většina kapitol obsahuje rozvleklý úvod a postrádá podstatné informace. Stěžejní 8. kapitola obsahuje výčet nových metod molekulární biologie, zpravidla bez vysvětlení jejich principů a pouze s velmi stručným komentářem vztahujícím se k diagnostice vzácných chorob. Naopak informace o sekvenování genomu slavných osobností je z pohledu bakalářské práce irelevantní. Rozsah kapitoly jsou 3 strany.

Kapitola 4.1. Mutace jako příčina vzniku vzácných onemocnění by neměla obsahovat obecnou charakteristiku a klasifikaci mutací, ale spíše rozbor mutací, které se u vzácných onemocnění vyskytly.

V textu jsou zásadní odborné chyby.

Přes výše uvedené připomínky doporučuji práci k obhajobě a hodnotím ji známkou velmi dobře.

Otázky a připomínky oponenta:

1. V práci uvádíte, že mezi vzácná onemocnění lze zařadit 8000 různých onemocnění, z nichž 80% má genetickou příčinu. Uvedte, jaký podíl představují nemoci způsobené a) změnou počtu chromozomů, b) změnou struktury chromozomů, c) genovými mutacemi, d) kolik z nich má spíše povahu kvantitativního znaku? Jaké procento mutací vzniká u postižených jedinců *de novo*?
2. Zařazujete do kategorie vzácná genetická onemocnění i hemofilii, fenyketonurii a cystickou fibrózu (hranici výskytu onemocnění 1:2000 splňuje přeci řada onemocnění)? Jaký je Váš názor na tuto hranici?
3. Můžete vysvětlit princip exomového sekvenování a způsob, jak tuto metodu využijete při genetické analýze vzácného onemocnění? Které další nemoci byly tímto přístupem analyzovány?
4. Vysvětlete, prosím, princip metod, které zařazujete do kategorie cílené sekvenování: SeqCap EZ Systém a The SureSelect Target Enrichment?
5. V BP mi chybí zmínka o GWAS studiích. Jaké je jejich využití u vzácných onemocnění?
6. Co je „spoludědičnost“? (str. 11)

Odborné chyby v textu (citováno z BP):

Haldane pronesl hypotézu, že mužská zárodečná linie (spermatogeneze) **je více mutagenní** než ženská zárodečná linie (oogeneze) (Haldane, 1947). (str.5)

Mutační rychlost jednonukleotidových variant SNV („single nucleotide variants“) se u člověka pohybuje v rozmezí $0,96-2,17 \times 10^{-8}$ nukleotidů/genom (Campbell *et al.*, 2013). (str. 6)

Boveri-Suttonova teorie popisuje, „že na chromozomech organismů jsou **uloženy dědičné faktory podle Mendelových zákonů** (Sutton, 1902)“ (str. 8).

Návrh hodnocení školitele nebo oponenta (bude zveřejněn)

výborně velmi dobře dobře nevyhověl(a)

Podpis školitele/opponenta: