

## Oponentský posudek dizertační práce

Název dizertační práce: Molekulární syndromologie: molekulárně genetické příčiny vzácných onemocnění na příkladu Kabuki a Kabuki-like syndromů

Autor: Mgr. Jana Paděrová

Oponent: Doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.

Dizertační práce Mgr. Jany Paděrové je zaměřena na vzácná geneticky podmíněná onemocnění a to konkrétně na Kabuki a Kabuki-like syndromy a dále syndromy spojené s intelektovou nedostatečností.

V rámci dizertační práce bylo úspěšně zavedeno molekulárně genetické testování genů podmiňujících rozvoj Kabuki syndromu pomocí klasické sekvenace DNA a metody MLPA. Tento metodický přístup byl později rozšířen o metody sekvenace nové generace (NGS). Kombinací metod klasické sekvenace a NGS bylo celkem analyzováno 43 pacientů, u 17 z nich (40%) byla zachycena patogenní sekvenční varianta. Dále byl vypracován „Kabuki fenotypový dotazník“ zahrnující fenotypové znaky pozorované často či méně často u pacientů s Kabuki syndromem. Na základě tohoto dotazníku je v současné době doporučován postup molekulárně genetické diagnostiky tohoto onemocnění. Výsledky studie autorka publikovala ve dvou mezinárodních časopisech s IF – Clin Genet. 2016 Sep;90(3):230-7 (IF 3.512) a Eur J Med Genet. 2018 Jun;61(6):315-321 (IF 2.004).

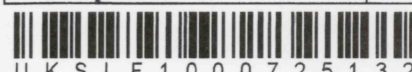
Další část disertační práce je zaměřena na molekulárně genetické testování pacientů s dalšími vybranými syndromy spojenými s intelektuální nedostatečností metodou celoexomové NGS. Celkem bylo analyzováno 60 pacientů. Patogenní, pravděpodobně patogenní či „možná“ patogenní (VUS) varianty byly zachyceny u 15 pacientů (25%).

Předložená disertační práce podrobně zpracovává výše uvedenou problematiku molekulární syndromologie, jak v teoretickém úvodu, tak v části metodické a vlastních výsledků. Mgr. Paděrová prokázala znalosti širokého spektra molekulárně genetických metod (klasická sekvenace DNA, cílená NGS, NGS exomu, MLPA, aCGH) včetně interpretace identifikovaných genetických variant. Ačkoliv „nelékař“ prokázala autorka i výbornou orientaci v problematice fenotypových projevů jednotlivých onemocnění.

V oblasti vzácných onemocnění má Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol bohaté zkušenosti a Mgr. Paděrová ve své dizertační práci tuto problematiku dále úspěšně rozvíjí. Důkazem toho jsou i dvě velmi kvalitní publikace a předpokládám, že výsledky z oblasti syndromů s intelektuální nedostatečností budou ještě publikovány. Disertační práce má rovněž i praktické aspekty týkající se lékařské praxe v podobě vytvoření diagnostického schématu pacienta s podezřením na Kabuki syndrom; dále pak genetické potvrzení klinické diagnózy a možnost genetického poradenství v rodinách pacientů s identifikovanými patogenními genetickými variantami.

Předložená dizertační práce splňuje nároky na disertační práci a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Disertační práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a udělení titulu PhD. její autorce Mgr. Janě Paděrové.

Univerzita Karlova	6386
Přijato: 07.08.2018 v 10:28:34	Odbor
Č.j.: UK2LF/103288/2018	
Č.dop.: RR553506954CZ	Zprac.
Listů: 1 Příloh: 0	
Druh: písemné	



K disertační práci mám následující dotaz:

Celkový počet pacientů se syndromově asociovanou intelektovou nedostatečností, u kterých byla provedena analýza klinického exomu, ale nebyla identifikována varianta s možnou klinickou významností, je 45. V případě, že analýza exomu byla provedena spolu s rodiči, jaký je průměrný záchyt *de novo* mutací na pacienta? Máte některé další kandidátní geny pro možnou asociaci s uvedenou skupinou onemocnění?

V Brně 6. srpna 2018

Lenka Fajkusová

