



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

# Molekulárně genetická vyšetření u autozomálně dominantních demyelinizačních forem dědičných neuropatií Charcot-Marie-Tooth a u choroby Pelizaeus-Merzbacher

Disertační práce

Doktorský studijní program „Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie“

**MUDr. Emilie Vyhnálková**

*Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř, 2. lékařská fakulta UK v Praze*

**Školitel: Doc. MUDr. Pavel Seeman, PhD**

*Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř, 2. lékařská fakulta UK v Praze*

### **Téma disertační práce**

Disertační práce MUDr. Emilie Vyhnálkové (roz. Mikešové) řeší důležitou problematiku spojenou s molekulární diagnostikou neuropatií Charcot-Marie-Tooth (CMT), které reprezentují heterogenní skupinu dědičných periferních neuropatií, představujících významný zdravotnický a sociální problém. Stejně je tomu i u choroby Pelizaeus-Merzbacherovy. Jednoznačné potvrzení diagnózy je kritické pro nasměrování léčebného ovlivnění onemocnění. MUDr. Vyhnálková se zúčastnila tvorby a měla přístup k DNA bance nemocných s dědičnými neuropatiemi (sporadické i familiární případy); tato banka obsahuje vzorky více než patnácti set rodin, soubor nebývalých rozměrů. Řešení problematiky vyžadovalo píli, systematickosti a vytrvalost doktorandky, kvalitní zázemí laboratoře i kliniky i návaznost na pečlivá pozorování předchozích generací kliniků.

### **Zpracování habilitační práce**

Po obsahové i formální stránce má předložená disertační práce MUDr. Emilie Vyhnálkové vynikající úroveň. Práce má rozsah 130 stran (18 stran připadá přílohám, které reprezentují publikované práce autorky) a je logicky členěna do šesti kapitol (1. Dědičné neuropatie Charcot-Marie-Tooth; 2. Choroba Pelizaeus-Merzbacher; 3. Literatura; 4. Vlastní publikace; 5. Životopis; 6. Přílohy). Nosnými částmi disertace jsou části 1 až 3 a část 6. Práce je velmi přehledná, skvěle dokumentována, obsahuje 46 ilustrací, 17 tabulek a 5 grafů. Je psána velmi dobrou češtinou, literární odkazy čítají 130 položek.

Podstatná část disertace MUDr. Vyhnálkové je věnovaná neurogenetice autosomálně dominantně děděné CMT1 (rozdíl mezi CMT1 a CMT2 je autorkou jasně definován). Studovala kausální úlohu mutací tří genů, *EGR2*, *NEFL* (neurofilament light chain polypeptide gene) a genu *SIMPLE* (small integral membrane protein of lysosome/late endosome). Následně doktorandka testovala prevalentní CMT1A duplikace/HNPP delece pomocí PCR v reálném čase. Sledované soubory byly velmi dobře charakterizovány a výsledky kriticky diskutovány.

Stejně tomu bylo i v další nosné části PhD studie, ve které se MUDr. Vyhnálková věnovala na X chromozom vázanému demyelinizačnímu onemocnění CNS, chorobě Pelizaeus-Merzbacherově. Molekulární patologie velké většiny onemocnění je způsobena duplikací *PLP1* genu, kódujícího proteolipid protein 1.

Autorka obohatila molekulární diagnostiku choroby CMT zavedením přímého sekvenování tří výše zmíněných genů. Studovala výskyt mutací v těchto genech v rozsáhlém souboru českých nemocných. Dále ověřila možnosti rychlého a jednoznačného průkazu nejčastější mutace u choroby Pelizaeus-Merzbacherovy, duplikace *PLP1*. Výsledky studie byly dosud publikovány ve třech sděleních v důležitých časopisech oboru s IF, ve dvou publikacích je doktorandka první autorkou, v jedné práci pak autorkou druhou. Každé prezentované sdělení je osobitým přínosem s významnou reflexí do klinické praxe. Aktuálnost řešené problematiky podtrhuje i skutečnost, že problematika byla řešena v rámci celé řady grantových projektů.

#### **Komentář:**

**Protože tato PhD studie vyústila do publikací, které byly otištěny v mezinárodních časopisech, kde byly podrobeny důkladné recenzi - uzavírám proto, že nemám žádné podstatné otázky k textu PhD - studie.** Navrhuji proto, aby v rámci obhajoby byly spíše diskutovány obecnější aspekty řešené problematiky:

a) Vyústí výsledky PhD studie do přípravy obecnějšího molekulárně diagnostického algoritmu, který by mohl být použitelný v rutinní diagnostice heterogenní skupiny dědičných periferních neuropatií reprezentovaných chorobou CMT?

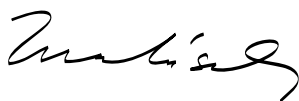
b) Nález nové *de novo* mutace v *ERG2* genu (konsekvence na aminokyselinové úrovni – Arg359Gln) je diskutován a srovnáván s klinicky závažnějším fenotypem syndromu Dejerine-Sottasova (mutace v témže genu vede k záměně Arg ve stejné pozici za Trp). Možná by stálo za zvážení, do budoucna provedení studií funkčního dopadu těchto mutací, což není metodicky příliš náročné.

c) Mají studovaná onemocnění děděná autosomálně recesivně klinicky těžší průběh než ta, která jsou děděna autozomálně dominantně?

#### **Závěr:**

**Disertační práce MUDr. Emilie Vyhnálkové přináší originální poznatky v českém i evropském kontextu s jednoznačnou diagnostickou i terapeutickou aplikací.**

**V předložené disertační práci MUDr. Emilie Vyhnálková prokázala předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji oborové radě PDSB práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.**



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

V Praze dne 30. září 2007