

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Miroslavy Hančárové

„Analýza variant v počte kopií (CNV) v genómech pacientov s mentálnou retardáciou“

V předložené disertační práci se autorka věnuje komplexnímu pohledu na možnosti objasnění příčin mentální retardace využitím celogenomové analýzy zisků a ztrát genetického materiálu s bioinformatickým zpracováním výsledků genetických vyšetření.

Práce je věnována aktuálnímu komplexnímu problému medicíny.

Samotná disertační práce je psána ve slovenštině, má 108 stran, z toho 98 stran vlastního textu a 10 seznamu použité studované literatury. Další strany zaujímají přílohy s publikacemi. Práce je standardně členěná, přiměřeného rozsahu, seznam literatury obsahuje více než 170-titulů, které adekvátně mapují danou problematiku.

V obsáhlé úvodní části práce se Mgr. Miroslava Hančárová věnuje definování pojmu mentální retardace, jejímu dělení dle závažnosti a etiologie. Dále v této části práce analyzuje současné možnosti diagnostiky a léčby této komplexní nosologické jednotky. Součástí úvodu předložené práce je objasnění pojmu „varianty v počtu kopií – copy number variants – CNV“ a možností jejich detekce a asociace CNV s chorobami.

Za cíl své disertační práce si autorka zvolila celogenomovou analýzu zisků a ztrát genetického materiálu v souboru českých pacientů s různými formami mentální retardace a snahu o co nejdůkladnější bioinformatickou analýzu zjištěných genetických změn pro určení jejich pravděpodobného klinického významu. Vedle hlavního cíle jsou definovány i 4 částečné cíle práce. Práce vznikala jako součást evropského projektu Improving Diagnose of Mental Retardation in Children in Eastern Europe and Central Asia through Genetic Charakterization and Bioinformatics/Statistics (CHERISH), do něhož pracoviště, na kterém byla disertační práce vypracována, bylo zařazeno jako jeden z partnerů.

Soubor zahrnoval 183 pacientů s mentální retardací různého stupně ze 172 rodin. Pro vyšetření byla použita analýza SNP array a následně bioinformatická analýza výsledků, pro ověření výsledků využívala autorka molekulárně cytogenetické metody, analýzu DNA včetně využití vlastních syntetických prób a srovnání nálezů s literárními údaji či údaji v databázích, pro ověření původu aberace potom vyšetření rodičů, pokud bylo dostupné. Práce obsahuje tabulky s přehledy nálezů vyšetření a ukázky výsledků jednotlivých typů vyšetření.

Výsledky jsou členěny v přehledu nálezů dle kategorií. Identifikované změny jsou ve shodě s publikovanými studiemi. V práci je předložen optimální algoritmus laboratorních a bioinformatických analýz pro efektivní identifikaci CNV a pro posouzení jejich kauzality. Přílohou disertační práce je 6 publikací, které popisují průběžné výsledky – kasuistiky jednotlivých

pacientů se zajímavými cytogenetickými i klinickými nálezy. U 4 prací je předkladatelka disertační práce první autorkou. Jedna práce je t. č. v tisku, dvě v recenzním řízení. Přílohou je rovněž elektronický seznam použitých primerů, vlastních syntetických proub a podmínek PCR.

Disertační práce Mgr. Hančárové zpracovává velmi závažnou a komplexní problematiku, která se nutně rozpadá do mnoha samostatných jednotek. Zvolené metody zpracování byly adekvátní a výsledky práce byly podrobně presentovány, pečlivě dokumentovány a interpretovány. Sledovaný cíl práce byl splněn. Autorka si je vědoma nutnosti kontinuálního opakování bioinformatických analýz a případné nutné revize nálezů CNV v souladu s rozvojem diagnostických postupů a znalostí. V práci je zdůrazněna komplexní problematika mentální retardace, jako významného nejen medicínského, ale i socioekonomického problému, nutnost interdisciplinární spolupráce a význam detailního popisu klinického obrazu pacientů s MR.

Na autorku mám následující dotazy - připomínky:

- V práci je komplexně řešena snaha objasnit příčinu mentální retardace využitím celogenomové analýzy zisků a ztrát genetického materiálu, je vypracován optimalizovaný algoritmus – uvítala bych stručné, optimálně schematické znárodnění diagnostického postupu u pacientů s mentální retardací na genetickém pracovišti – od konzultace po využití moderních metod molekulární biologie a interpretaci resp. konfirmaci jejich výsledků.
- Standardizace diagnostického postupu by měla zohledňovat i náklady jednotlivých analýz a jejich efektivní využití – jaké jsou současné náklady na jednotlivá vyšetření používaná v diagnostice příčin mentální retardace.
- Jaké jsou možnosti využití jednotlivých kategorií CNV pro případnou prenatalní diagnostiku v rodinách a jaký postup (metodu či kombinaci metod) byste doporučila v případě prenatalní diagnostiky v rodině s nálezem patogenní CNV.
- Jaké etické problémy považujete za zásadní v souvislosti s analýzou a interpretací CNV.

Mgr. Miroslava Hančárová v předložené disertační práci prokázala znalost studované problematiky a schopnosti samostatné tvůrčí vědecké práce. Předložená práce splnila požadavky kladené na disertační práci v programu „Doktorské studijní programy v biomedicíně - Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie“.

Doporučuji proto vědecké radě 2. Lékařské fakulty University Karlovy v Praze, aby práci přijala k obhajobě za účelem udělení titulu „Ph.D.“.

V Brně dne 27.11.2012

MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.