



UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
**KLINIKA PEDIATRIE A DĚDIČNÝCH PORUCH
METABOLISMU**

120 00 Praha 2, Ke Karlovu 455/ 2
Přednosta: prof. MUDr. Tomáš Honzík, PhD.

Posudek k habilitační práci: „**Hledání vzácných a objevování nových příčin dědičně podmíněných periferních neuropatií v ČR**“, kterou vypracovala a předložila MUDr. Petra Laššhutová, PhD z Kliniky dětské neurologie 2.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Nemocnice v Motole.

Předmětem habilitační práce je problematika dědičně podmíněných neuropatií - klinicky a geneticky heterogenní skupiny nervosvalových nemocí.

Dizertační práce je předkládána formou teoretického úvodu a následného komentáře a shrnutí výsledků **16 přiložených publikovaných prací.**

V teoretické části autorka velmi stručně prezentuje základní klinické projevy, současné členění a základní geneticky definované jednotky dědičně podmíněných neuropatií. Dále autorka prezentuje význam genetického vyšetřování a uvádí přehled metodických postupů a algoritmů pro určení specifické, geneticky definované diagnózy dědičně podmíněných neuropatií. V souvislosti s následně studovanými jednotkami dále autorka předkládá přehled známých kauzálních genů pro jednotlivé skupiny dědičně podmíněných neuropatií, který je východiskem pro cílený výběr kandidátních genů a interpretaci genetických variant nalezených ve studovaných případech.

Cílem habilitační práce bylo určit geneticky definovanou diagnózu a studovat vztah genotypu a fenotypu ve skupině 400 pacientů s dědičně podmíněnou neuropatií nejasné genetické příčiny. Ve své práci autorka využila standardních postupů analýzy DNA zahrnujících cílené genotypování vybraných genetických variant, Sangerovo sekvenování a analýzu genové dávky vybraných kandidátních genů, paralelního sekvenování vybraného panelu genů, celoexomového a celogenomového sekvenování. S použitím těchto postupů se autorce a jejím spolupracovníkům podařilo určit genetickou příčinu nemoci u téměř 200 (50%) pacientů. U většiny z těchto pacientů se jednalo o známé nebo nové mutace v již dříve definovaných genech podmiňujících dědičně podmíněné neuropatie. V některých případech se jednalo o první popis kauzální mutace (mutace ATP1A1) nebo potvrzení kauzálního vztahu mutací (MORC2, COX6A1, GNB4) k rozvoji dědičně podmíněné neuropatie.

Dosažené výsledky jsou prezentovány v 16 přiložených publikacích. Všechny publikace prošly recenzním řízením a byly publikovány v časopisech s definovaným impakt faktorem. Většina (14/16) prací je výčtem genetických nálezů a s nimi spojených klinických prezentací jednotlivých případů. Pouze ve 2 publikacích jsou studovány (zahraničními spoluautory) některé molekulární a buněčně patologické koreláty studovaných případů.

V závěru práce je diskutován metodický rozvoj pracoviště od roku 2013 a s ním spojené kvalitativní a ekonomické parametry použitých sekvenčních přístupů. Jako optimální se autorce jeví využití celoexomového sekvenování s několika stupňovou analýzou dat. Autorka si je vědoma nutnosti základních genetických průkazů kauzality mutací – jejich segregace v rodinách a rekurentního výskytu u dalších případů a upozorňuje na problematiku interpretace nálezů nejasného klinického významu.

Habilitační práce je originální.

Řešené téma genetických příčin dědičně podmíněných neuropatií je aktuální. Koncepce studie je obdobná jako v celé řadě studií molekulární podstaty jiných skupin dědičně podmíněných nemocí. Výsledky rozšiřují znalost spektra mutací ve studovaných genech a nemocech a poskytují základní informace pro studium jejich patogeneze a léčby. Zavedené metody jsou široce použitelné ve všech lékařských oborech a jejich dostupnost přispěje k vyšší úrovni zdravotní péče a lékařského výzkumu v oblasti neurogenetických nemocí v České Republice.

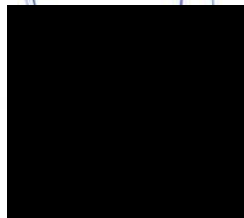
K předložené habilitační práci mám několik připomínek a otázek:

- 1) Práce zmiňuje pouze základní klinicko-genetické korelace dědičně podmíněných neuropatií. V úvodu, vlastní výzkumné práci i v diskusi zcela opomíjí biologické funkce kauzálních genů a patofyziologické, buněčné patologické a molekulární mechanismy vedoucí k rozvoji studovaných nemocí. **Jaké biologické procesy jsou v současnosti považovány za vhodné terapeutické cíle, do jaké míry jsou tyto procesy v současnosti farmakologicky ovlivnitelné a jaká je jejich perspektiva v klinickém použití?**
- 2) Soubor 400 velmi dobře klinicky sledovaných pacientů je unikátním východiskem a motivem pro další výzkum. Uvedená ~ 50% diagnostická výtěžnost je srovnatelná s obdobně zaměřenými pracovišti v zahraničí. V diskusi postrádám zamyšlení nad tím, **jakým způsobem hodlá autorka a její tým přistoupit ke studiu 200 případů dědičně podmíněných neuropatií neznámé příčiny?**
- 3) V publikaci „Whole-Exome Sequencing in Czech Patients with Neurogenetic Disease“ (příloha 16) prezentuje autorka a její spolupracovníci databázi genetických variant nalezených u 222 vyšetřených případů s neurogenetickým onemocněním s tím, že se jedná o unikátní databázi genetických variant populace České Republiky. Od roku 2018 je na stránkách Národního Centra Lékařské Genomiky volně dostupná databáze genetických variant nalezených pomocí exomového sekvenování v souboru 1055 jedinců z běžné populace České Republiky - 572 jedinců bez závažných onemocnění a 483 jedinců z populace starší 70 let, bez závažných onemocnění (https://ncmg.cz/#my_anchor_database). **Může autorka komentovat komplementaritu těchto databází a možnost jejich propojení, případně dalšího využití?**

Závěr

Předmětem dizertační práce je problematika dědičně podmíněných neuropatií - klinicky a geneticky heterogenní skupiny nervosvalových nemocí. Cílem habilitační práce bylo určit geneticky definovanou diagnózu a studovat vztah genotypu a fenotypu ve skupině 400 pacientů s dědičně podmíněnou neuropatií nejasné genetické příčiny. S využitím standardních postupů analýzy DNA se autorce a jejím spolupracovníkům podařilo určit genetickou příčinu nemoci u téměř 200 (50%) pacientů včetně prvního popisu kauzální mutace v genu ATP1A1 a potvrzení kauzálního vztahu mutací MORC2, COX6A1 a GNB4 k rozvoji dědičně podmíněné neuropatie. Dosažené výsledky jsou prezentovány v 16 příložených publikacích. Uvedená ~ 50% diagnostická výtěžnost je srovnatelná s obdobně zaměřenými pracovišti v zahraničí. Zavedené metody jsou široce použitelné ve všech lékařských oborech a jejich dostupnost přispěje k vyšší úrovni zdravotní péče a lékařského výzkumu v oblasti neurogenetických nemocí v České Republice. **Habilitační práce MUDr. Petry Laššutové splňuje podmínky pro řádné ukončení habilitace a jmenování docentem.**

V Praze, 12.10.2021

Prof. , CSc.