



Univerzita Karlova v Praze  
2. lékařská fakulta  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5 - Motol  
Děkanát  
Referát postgraduálních studentů  
k rukám Ivany Tinkové  
Č.j. 101/09 -IT

V Plzni dne 14.10.2009

**Věc: Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Alžběty Vážné o názvu „Asociačná štúdia s génom ADA a detailná charakterizácia dvoch chromozomálnych prestavieb u autizmu“**

Disertační práce o rozsahu 88 stran má obvyklé členění. V úvodu je podána definice autismu a principy jeho klasifikace, diskutovány jsou neurobiologické změny, epidemiologie a léčba, komorbidity i možné vnější vlivy působící při jeho vzniku a vývoji. Podrobně je pojednána kapitola věnující se genetice autismu, rozebrány jsou výhody a nevýhody jednotlivých přístupů aplikovaných s cílem pokročit v poznání genetické podstaty choroby. Cíle práce jsou jasně definovány- asociační studie alely ADA2 s autismem a podrobná charakteristika sekvencí zahrnutých ve struktuře chromosomálních aberací u dvou pacientek.

V kapitole Materiál a metody je jasně odlišeno, které metody byly prováděny spolupracovníky a které samotnou autorkou. Práce je metodicky bohatá, autorka prokazuje výbornou orientaci nejen v metodách molekulární genetiky, ale také bioinformatiky, všechny použité databáze i softwarové produkty jsou v textu řádně citovány.

Ve výsledkové části je pozornost věnována nejprve výsledkům asociační studie. Výsledky jednotlivých testů jsou přehledně udány v tabulkách, k jejich hodnocení se autorka vrací v diskuzi a závěru práce. Výsledky jsou pečlivě porovnávány s daty prezentovanými v jiných podobných studiích. Na základě uvedených výsledků lze usuzovat, že velikost studovaných souborů byla dostatečně velká k tomu, aby prokázala pozitivní asociaci autismu s alelou ADA2, pokud by tato v naší populaci existovala.

Následuje molekulárně genetická analýza cytogenetických aberací nalezených u dvou pacientek. V obou případech byly pečlivě prozkoumány oblasti zlomů a jejich sekvenční kontext, zjištěný rozsah delecí je v obou případech dokumentován tabulkou genů, které



byly postiženy delecí na chromosomu 17 u pacientky č.1 a na chromosomu X u pacientky č. 2). U obou pacientek byl pomocí STR polymorfismů zkoumán původ chromosomů nesoucích aberace, pozornost byla věnována rovněž výskytu imprintovaných genů v deletovaných oblastech a způsobu inaktivace X chromosomů u pacientky č.2. Všechny nálezy jsou velmi pečlivě porovnávány s publikovanými údaji, diskutovány jsou možné mechanismy vzniku aberací u obou pacientek. Autorka z dostupného materiálu za pomoci silného metodického zázemí pracoviště vytěžila maximum pozoruhodných poznatků, které jsou, jak z přiloženého autoreferátu disertační práce vyplývá, náležitě vtěleny do publikací.

Je zřejmé, že u tak komplexní choroby, jakou autismus beze sporu je, je těžké dojít k zásadním poznatkům jednoznačně objasňujícím genetické pozadí této choroby. Předkládaná práce je však příkladem poctivého a velmi pečlivého přístupu ke studiu této problematiky. Ráda bych také vyzdvihla vysokou formální úroveň této studie - nenašla jsem žádné překlepy, grafická dokumentace je rovněž velmi zdařilá.

Z výše uvedených důvodů mám k práci jen drobnou připomínku: Analýza funkčních vztahů genových produktů, jejichž sekvence jsou zahrnuty v jednotlivých aberacích, některým z existujících softwarových produktů (např. Ariadne Pathway Studio) by mohla přinést zajímavé údaje do diskuze - stále více se ukazují pleiotropní funkce jednotlivých proteinů a jejich zcela neočekávané vzájemné funkční vztahy v signálních i strukturálních buněčných funkcích.

Práci doporučuji k obhajobě s nejlepším ohodnocením.

Doc. RNDr. Marie Korabečná, Ph.D.