



Department of Pediatrics
Charles University, 1st Faculty of Medicine

Ke Karlovu 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
Tel./ Fax: + 420 224 910 478

Oponentský posudek

Molekulárně genetická a klinicko neurologická vyšetření u autozomálně recesivních forem dědičných neuropatií Charcot-Marie-Tooth

Disertační práce
Doktorský studijní program „Neurovědy“

MUDr. Lucia Baránková

Neurologická klinika dospělých, Klinika dětské neurologie, DNA laboratoř,
2. lékařská fakulta UK v Praze

Školitel: Doc. MUDr. Martin Bojar, CSc

Neurologická klinika dospělých, 2. lékařská fakulta UK v Praze

Školitel-konzultant: Doc. MUDr. Pavel Seeman, PhD

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

Téma disertační práce

Disertační práce MUDr. Lucie Baránkové řeší důležitou problematiku spojenou s molekulární diagnostikou neuropatií Charcot-Marie-Tooth (CMT), které reprezentují heterogenní skupinu dědičných neuropatií, představujících významný zdravotnický a sociální problém. Jednoznačné potvrzení diagnózy je kritické pro nasměrování léčebného ovlivnění onemocnění. Autosomálně dominantně děděné neuropatie CMT byly předmětem PhD disertace MUDr. Vyhnákové. Autosomálně recesivně děděné formy onemocnění nebyly dosud u nás systematicky studovány. Jedná se přitom o formy onemocnění, které mohou mít rychlý závažný průběh, mohou být i ve formě kongenitální. Předkládaná disertační práce pokrývá tuto důležitou oblast na úrovni studia molekulární patologie a srovnávání genotyp/fenotyp. Doktorandka se částečně zúčastnila tvorby a měla přístup k DNA bance nemocných s dědičnými neuropatiemi, která obsahuje vzorky 1150 rodin (stav ke dni 1.4.2007, kdy byl analyzován základní soubor), DNA banka nebývalých rozměrů. Řešení problematiky vyžadovalo píli, systematickosti a vytrvalosti doktorandky, kvalitní zázemí laboratoře i kliniky i návaznost na pečlivá pozorování obou školitelů. Stáže na významných zahraničních pracovištích rovněž významně přispěly k hlubokému pochopení studované problematiky.

Zpracování práce

Po obsahové i formální stránce má předložená disertační práce MUDr. Lucie Baránkové výbornou úroveň. Je psána úsporným stylem, přesto je přehledná a velmi dobře dokumentovaná. Celkový rozsah předkládané práce je 87 stran, 65 stran představuje vlastní text doktorské disertace, dalších 22 stran jsou přílohy tří publikovaných prací, které tvoří vlastní jádro disertace. Je psána dobrou češtinou, literární odkazy čítají 67 položek.

Disertace MUDr. Lucie Baránkové je věnovaná neurogenetice autosomálně recesivně děděných forem CMT – CMT4A a CMT4F (rozdíly mezi oběma formami jsou autorkou jasně definovány). Studovala kausální úlohu mutací dvou genů, *GDAP1* (gen pro ganlioside-induced differentiation-associated protein 1) a genu *CRX* (gen pro protein periaxin). Sledované soubory byly velmi dobře charakterizovány a výsledky kriticky zhodnoceny a diskutovány. Pět stanovených cílů bylo beze zbytku splněno.

Autorka obohatila molekulární diagnostiku choroby CMT zavedením přímého sekvenování dvou výše zmíněných genů. Studovala výskyt mutací v těchto genech a klinické projevy onemocnění. Výsledky studie byly dosud publikovány ve třech sděleních v důležitých časopisech oboru s IF, ve dvou publikacích je doktorandka první autorkou, ve třetí práci je spoluautorkou. Celkový IF časopisů, ve kterých byla tato tři sdělení publikována, je 8,195. Celkový IF všech časopisů, ve kterých byly publikovány práce doktorandky je 16,629. Každé prezentované sdělení je osobitým přínosem s významnou reflexí do klinické praxe. Aktuálnost řešené problematiky podtrhuje i skutečnost, že problematika byla řešena i v rámci několika 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) Která vámi zavedená a v thesích referovaná vyšetření by mohla vyústit do přípravy obecnějšího molekulárně diagnostického algoritmu, který by mohl být použitelný v rutinní diagnostice heterogenní skupiny dědičných neuropatií CMT?

b) Odhalila jste dosud nepopsanou rozsáhlou delecí v *PRX* genu, která vede k absenci tzv. „kyselé“ domény L-periaxinu. Je vám známo jestli „kyselá“ doména periaxinu se zúčastní některých protein-proteinových interakcí a pokud ano, jaké by mohly být důsledky případných mutací některých partnerů těchto interakcí? Mohly by například způsobit onemocnění fenotypicky podobné CMT4F?

Závěr:

Disertační práce MUDr. Lucie Baránkové přináší originální poznatky v českém i evropském kontextu s jednoznačnou diagnostickou i terapeutickou aplikací.

V předložené disertační práci MUDr. Lucie Baránková prokázala předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji oborové radě doktorského studijního programu „Neurovědy“ práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.

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

V Praze dne 5. listopadu 2010