



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

GENETICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY SYNDROMU NEKLIDNÝCH NOHOU

Disertační práce

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky
Doktorský studijní program „Neurovědy“

MUDr. Jana Pavlíčková, roz. Vávrová
Neurologická klinika,
1. lékařská fakulta UK v Praze

Školitel: MUDr. David Kemlink, PhD
Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Téma disertační práce

Disertační práce MUDr. Jany Pavlíčkové řeší důležitou problematiku spojenou se syndromem neklidných nohou (SNN) a ve spojitosti s roztroušenou sklerózou (RS). Problematika je na Neurologické klinice 1. LF tradičně pěstována. SNN představuje heterogenní skupinu postižení, potvrzení samotné diagnózy není jednoduché. Předkládaná disertační práce pokrývá tuto důležitou oblast na úrovni studia molekulárně genetické a genomické a částečně na úrovni srovnávání genotyp/fenotyp. Řešení problematiky vyžadovalo nejen péli a systematickosti doktorandky, ale i kvalitní zázemí kliniky a bez pochyby návaznost na pečlivá pozorování školitele a řady dalších pracovníků kliniky. Spolupráce s významnými zahraničními pracovišti obohatila znalosti doktorandky a významně přispěla k hlubokému pochopení studované problematiky.

Zpracování práce

Po obsahové i formální stránce má předložená disertační práce MUDr. Jany Pavlíčkové vynikající úroveň. Je psána v anglickém jazyce, úsporným stylem, přesto je přehledná a velmi dobře dokumentovaná. Celkový rozsah předkládané práce je 94 stran, 73 stran představuje vlastní text doktorské disertace, dalších 21 stran jsou přílohy čtyř publikovaných prací, které tvoří vlastní jádro disertace. Je psána angličtinou na dobré úrovni, literární odkazy čítají 92 položek.

Studie je logicky členěna do dvou základních částí, klinické a genetické. Cíle obou částí jsou založeny na testování tří hypotéz. 1) SNN u RS představuje novou sekundární formu onemocnění a je častý v české kohortě nemocných s RS. U nemocných s RS koreluje výskyt SNN s klinickou progresí základního onemocnění a s ukazateli postižení mozku na obrazu magnetické resonance. 2) Sdílené genetické varianty v určitých populacích zvyšují riziko výskytu idiopatické formy SNN i u populací jiných. 3) Sekundární a primární formy SNN sdílejí alespoň některé genetické faktory.

Stanovené cíle disertace uchazečka beze zbytku splnila. Výskyt SNN u nemocných RS je vysoký (u české populace 32%). SNN je u nemocných s RS spojen s těžkou formou postižení. Postižení CNS dle výsledků magnetické resonance CNS nekoreluje s výskytem SNN u nemocných RS. Nálezy doktorandky ukazují, že přítomnost tří genetických variant (*MEIS1*, *BTBD9* a *MAP2K5/SCOR1*) je spojena se zvýšeným rizikem postižení SNN. Jedna z těchto variant, *BTBD9*, je pravděpodobně nejvýznamněji přítomna u onemocnění SNN napříč různými populacemi. Idiopatická forma SNN nesdílí základní genetické rysy se sekundární formou SNN u nemocných s RS. U této formy bylo možno potvrdit spíše roli varianty *SCOR1*.

Výsledky studie byly dosud publikovány ve čtyřech sděleních v důležitých časopisech oboru s IF (*PLoS Genetics*, 5 citací, WoS; *Nature Genetics*, 62 citací; *Journal of Medical Genetics*, 15 citací; *Sleep Medicine* z roku 2012, dosud bez citací). Celkový IF časopisů, ve kterých byla tato sdělení publikována, je 45,6. Každé prezentované sdělení je významným a osobitým přínosem v oblasti neurogenetiky a neurověd obecně. Aktuálnost řešené problematiky podtrhuje i skutečnost, že problematika byla řešena i v rámci několika grantových projektů, národních i mezinárodních.

Komentář:

Protože tato PhD studie vyústila do publikací, které byly otištěny v významných 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) U idiopatické formy syndromu neklidných nohou jste replikační studií tří populací potvrdili, že genetické varianty *MEIS1*, *BTBD9* a *MAP2K5/SCOR1* je možno potvrdit i u populace české, rakouské a finské, dříve potvrzeno taktéž v populaci islandské a v populaci evropského původu v USA a Kanadě. Je známo, zda podobné studie byly provedeny nebo jsou prováděny i v jiných populacích (např. japonské, čínské, africké, afro-americké, židovské)?
- b) Jakým směrem se ubírá další vaše práce při studiu SNN u nemocných s RS. Na neurologické klinice je možnost tuto problematiku dlouhodobě sledovat neboť je zde léčena řada nemocných jak s RS tak SNN.
- c) Práce, které jsou v dnešní době publikovány v neurogenetice, nejsou zpravidla práce jednoho týmu, tak je tomu i u prací doktorandky. Bylo by vhodné upřesnit roli, kterou uchazečka hrála, ze čtyř prací, které jsou součástí předložené disertace, je to v rámci publikace uvedeno pouze u dvou prací.

í
h
sti

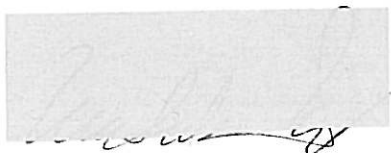
any
to je
e 94
řilohy
ou na

é. Cíle
novou
RS. U
icnění
enetick
popula
é faktor

Závěr:

Disertační práce MUDr. Jany Pavlíčkové přináší originální poznatky v českém i mezinárodním kontextu.

V předložené disertační práci MUDr. Jana Pavlíčková 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,
Klinika dětského a dorostového lékařství
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

V Praze dne 15. srpna 2012.