



KARLOVA UNIVERZITA V PRAZE
I. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

ÚSTAV BIOCHEMIE A EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE

Adresa: U Nemocnice 5, 128 53, Praha 2
Tel/Fax: +420-22496 5732

K rukám:

Doc. MUDr. Milady Kohoutové, CSc.

OR Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

15. června 2015

Věc: Posudek oponenta na dizertační práci Mgr. Viktora Stráneckého

Dizertační spis Mgr. Viktora Stráneckého „*Současné metody analýzy genomu a jejich využití v hledání genetických příčin onemocnění*“ je vypracován formou komentáře k souboru sedmi publikovaných prací popisujících charakterizaci genetického původu vzácných onemocnění, ve kterých je Mgr. Stránecký hlavním autorem (1+2) nebo spoluautorem (3). Je třeba zmínit, že tyto práce z let 2006 - 2013 tvoří pouze výběr z celkem 22 článků, na kterých se Mgr. Stránecký spoluautorsky podílí (PubMed a Závěr dizertační práce, str. 34).

Dizertační spis je koncipován jako referát dokumentující klíčové objevy směřující k vývoji high throughput analýz s jejich koncepčním uplatněním ve studiu genetických příčin monogenně podmíněných onemocnění. Následující část je věnována deskripci metodických přístupů použitých v přiložených publikovaných pracích zakončená přehledným souhrnem dosažených výsledků a celkovým hodnocením publikačních výstupů Mgr. Stráneckého po čas jeho doktorského studia. Jak vyplývá z textu dizertačního spisu i z „Author's contributions“ v dokládáných člancích s celkovým $IF_{ROK\ PUBLIKACE}=83.815$ ($IF_{2013}=84.862$), dominantní vědecká práce Mgr. Stráneckého spočívala v zavedení a aplikaci moderních přístupů k řadě genomických, především high-throughput analýz. Výzkumné aktivity Mgr. Stráneckého zahrnovaly:

- **sekvenování a CGH analýzy**, které prokázaly, že mutace ani CNV v *ABCC2* genu nejsou zodpovědné za Rotorův syndrom (Hřebíček et al. *Liver Int* 2007). Následné **homozygotní mapování** s využitím genotypizačního čipu a **bioinformatické analýzy** však umožnily identifikovat oblast, ve které byly nalezeny příčinné mutace v genech (*SLCO1B3* a *SLCO1B1*) ožřejmujících molekulární podstatu Rotorova syndromu, 64 let od jeho popsání (van de Steeg E et al. *J Clin Invest* 2012).

- návrh, přípravu a zpracování dat vlastního expresního čipu pro klasifikaci nemocných s defekty ATP syntázy a identifikaci kandidátních genů pro toto onemocnění (Čížková et al. *BMC Genomics* 2008). V navazující analýze byla použita **DNA i expresní čipová analýza**, kterou byl identifikován gen *TMEM70*. Následná mutační analýza u studovaných osob prokázala, že mutace *TMEM70* jsou zodpovědné za vrozenou poruchu ATP syntázy (Čížková et al. *Nat Genet* 2008).
- vyhodnocení vazebné analýzy kandidátního lokusu pro Sanfilipo syndrom, s následnou **expresní analýzou** genů obsažených v kandidátní oblasti, které umožnilo cílenou analýzu genu *TMEM76*, prokazující kauzální význam jeho mutací na vzniku této formy mukopolysacharidózy (Hřebíček et al. *Am J Human Genet*, 2006).
- **komplexní bioinformatické hodnocení** vazebné a expresní analýzy s výsledky analýzy CNV a **exomovým NGS**, které byla předpokladem identifikace mutací genu *DNAJC5* (včetně *in silico* analýzy identifikovaných variant) způsobující AD formu lipofuscinózy u dospělých (Nosková et al. *Am J Human Genet*, 2011).
- **bioinformatickou komplexní analýzu** založenou na výsledcích **exomového NGS** a předchozích vazebných analýz, která identifikovala příčinné mutace v genu *ANTXR1* způsobujících GAPO syndrom (Stránecký et al. *Am J Human Genet*, 2013).

Kvalita uváděných prací je nezpochybnitelná a zcela nadstandardní; příspěvek petenta pak zcela zřejmý. Výsledky doktorandského studia Mgr. Viktora Stráneckého se zásadním způsobem podílely a podílejí nejen na výjimečné vědecké hodnotě celé Laboratoře genomiky a bioinformatiky vedené Doc. Kmochem na Ústavu dědičných a metabolických poruch, ale jsou zdravým základem „bioinformatické školy“, která posouvá výzkum na celé UK do období next-gen technologií.

Předložená dizertační práce, vědecké výsledky a osobnost Mgr. Stráneckého více než naplňují požadavky kladené na absolventy postgraduálního studia a jasně prokazují, že se jedná o vyzrálého badatele, schopného samostatné tvořivé vědecké práce. Udělení titulu „Ph.D.“ za jménem tak jednoznačně doporučuji.

Doc. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph.D.
 Ústav biochemie a experimentální onkologie
 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze,
 U Nemocnice 5, 128 53, Praha 2
 tel: 22496 5745
 fax: 22496 5732
 e-mail: zdenek.kleibl@umc.cz