

# Posudek oponenta habilitační práce

## Masarykova univerzita

<b>Fakulta</b>	Lékařská fakulta
<b>Habilitační obor</b>	Lékařská biologie
<b>Uchazeč</b>	RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.
<b>Pracoviště</b>	Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno- Centrum molekulární biologie a genové terapie
<b>Habilitační práce</b>	Molekulární diagnostika vybraných dědičných nemocí
<b>Oponent</b>	Prof. MUDr. Viktor Kožich, CSc.
<b>Pracoviště</b>	Univerzita Karlova v Praze-1.lékařská fakulta, Ústav dědičných metabolických poruch 1.LF UK a VFN

## Posudek

Dr.Fajkusová předložila jako habilitační práci komentovaný soubor článků otištěných v zahraničních recenzovaných časopisech. Práce se skládá ze 13 vydaných článků a jednoho rukopisu (článek autorky K.Stehlíkové a spol. je v době sepsání posudku již vydaný v BMC Neurology 2014, 14:154) a dále z komentáře o rozsahu 20-ti stran. Na všech uvedených pracích je Dr.Fajkusová korespondující autorkou nebo autorkou první.

Ve své práci se uchazečka věnuje třem okruhům dědičných nemocí-vybraným neuromuskulárním chorobám, genodermatózám a třem dědičným metabolickým poruchám. V části věnované neuromuskulárním nemocem se zabývá facioskapulohumerální svalovou dystrofií, dystrofinopatiemi, pletencovými svalovými dystrofiemi, spinální muskulární atrofií a kongenitální myotonií. Dva články jsou věnované kožní chorobě epidermolysis bullosa (dvěma různými formami této nemoci). Dlouhodobý zájem dr.Fajkusové o některé dědičné metabolické je patrný ze zařazení třech prací o familiární hypercholesterolémii, dvou prací o kongenitální adrenální hyperplázii a jedné práci o hyperfenylalaninemii.

Převážná většina prací uchazečky shrnuje výsledky mutační analýzy v rozsáhlých souborech pacientů s výše uvedenými nemocemi. Práce ukazují zvládnutí širokého spektra metod a přinášejí unikátní informace o alelické variabilitě řady vyšetřovaných genů v české populaci. Dr.Fajkusová se svým týmem narazila při běžných molekulárně genetických analýzách na řadu pacientů s obtížně vysvětlitelnými nálezy a podařilo se jí následně objasnit složité přestavby genů nebo analýzou RNA prokázat poruchy sestřihu či mutace vedoucí k nestabilitě RNA. Analýza výše uvedených velkých souborů pacientů zákonitě vedla i k nalezení celé řady dosud nepopsaných mutací se záměnou jedné aminokyseliny a dr.Fajkusová se proto věnovala intenzivně též analýzám jejich patogenity pomocí predikčních programů a *in silico* modelování. Publikace zahrnuté do habilitační práce pokrývají období od roku 2001 až do současnosti a ukazují tak i vývoj oboru molekulární genetiky- v poslední

práci z roku 2014 autorka Stehlíková a spol. již využívá metody sekvenování nové generace, které jsou pro diagnosticky obtížnou skupinu neuromuskulárních onemocnění zcela jistě zásadním přínosem. Za vědecky vynikající považuji práce, v nichž se uchazečka věnovala detailnímu studiu mechanismů velkých přestaveb genu (např. práce Goldmanna a spol. týkající se LDL receptoru) nebo v nichž se zabývala s týmem spolupracovníků modelováním mutantního keratinu u epidermolysis bullosa (práce Jeřábkové a spol.) či modelováním dimerizace chloridového kanálu u kongenitální myotonie (práce Skálové a spol.).

Po stránce formální nenacházím v práci žádné nedostatky, komentář k práci je poměrně stručný a postrádám v něm zdůraznění vlastního a zcela nepochybného přínosu uchazečky k pochopení molekulární patologie celé řady dědičných nemocí v mezinárodním kontextu.

Předložená habilitační práce Dr. Lenky Fajkusové ukazuje široký rozhled uchazečky v oboru molekulární genetiky a prokazuje vědeckou kvalifikaci pro udělení titulu docent.

### Dotazy oponenta

1. Velkým problémem při interpretaci molekulárně genetických výsledků jsou dosud nepopsané aminokyselinové záměny. Může uchazečka porovnat klinickou užitečnost predikčních programů, které v praxi používá? A jak často využívá pro interpretaci informace z databází typu 1000Genomes?
2. Jaké systémy pro expresi transmembránových proteinů (typu chloridových kanálů či LDL receptoru) bude uchazečka používat pro ověřování patogenity mutací?
3. Existují v genech vyšetřovaných týmem dr. Fajkusové oblasti kódující známé regulační RNA (např. typu miRNA) a setkala se v nich s potenciálně patogenními mutacemi?

### Závěr

Habilitační práce RNDr. Lenky Fajkusové, CSc. „Molekulární diagnostika vybraných dědičných nemocí“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařská biologie.



V Praze dne 7. října 2014

.....