

Oponentský posudek na bakalářskou práci Lukáše Holera na téma  
**Preventabilní genetické nemoci a možnosti jejich prevence v České republice.**

Práci Lukáš Holera jsem začal číst s velkou zvědavostí, pročítal jsem se s pochybami a dočetl jsem se až k velkým otazníkům, ba i vykřičníkům směřujících jak ke studentovi tak i k jeho školiteli. Jenoznačně musím podtrhnout velkou složitost zvoleného tématu – ačkoliv se jedná „jen“ o literární rešerši, je zadaný úkol skutečně těžký. Zpracovaná látka je vysoce aktuální, stanoviska k ní jsou velice různorodá (často ve spojitosti s možným ekonomickým profitem hodnotitelů), silně se dotýká složitých etických otázek. Pro studenta ve třetím ročníku bakalářského studia je to skutečně těžký úkol.

Lukáš Holer se do práce vrhl s vervou; je evidentní, že nastudoval množství literatury, z velké části lékařské. Pokouší se stručným způsobem charakterizovat 5 vybraných genetických onemocnění; ne vždy se mu to daří s úspěchem. Používá velké množství odborných výrazů, kterým – domnívám se – ne vždy zcela rozumí; při takovém záběru problematiky se tomu ani příliš nedivím. Co bych však vytkl, je velká syntaktická složitost. Čeština není jazyk jednoduchý, a chci-li někomu něco sdělit, musím k tomu volit přiměřené prostředky. Souvětí jsou často několikařádková, příčinné vztahy obrácené. Někdy chybí sloveso, často jsou přítomné anakoluty. To vše nepřispívá k snadnému pochopení textu.

Mé odborné a formální připomínky k textu (vyjma etických a koncepčních).

- sjednotte označování zkratkami – „SMN“ označujete původně gen, „smn“ protein, později ale i „SMN“ protein
- geny SMN jsou umístěny v oblasti 5q11 (str. 3) nebo 5q13 (str. 9)?
- str. 10 -zkratka RFLP vychází z *restriction*... a ne z *restricted*...
- str. 10 - nezlobte se, ale musím tu uvést jednu velice rozvitou větu, ze které bych osobně udělal několikavětý odstavec: Pro zjištění delece v sedmém exonu se nově používá také poměrně přesná kvantitativní metoda MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) nebo přímočará kvantifikace SMN1 exon 7 sekvence v genomické DNA pacientů technologiemi real-time PCR s využitím fluorescenčního fenoménu a disipace světelné energie. Popisujete zde několik metod, hodnotíte jejich vlastnosti, rozvíjíte již několikrát rozvitě členy; navíc používáte anglickou stavbu přívlastku (kvantifikace SMN1 exon 7 sekvence)
- str. 10 - „...tvorba SMN proteinu s plnou délkou SMN2 genu...“ je stimulovaná tvorba uvnitř buňky nebo tvorba průmyslová? Jakým způsobem se na léčbě SMA podílí genetické poradenství a přímá prenatální diagnostika?
- str. 11 – nerozumím vyjádření, že „...za nejčastější mechanismus vzniku trombózy je pokládána soustava hluboko uložených žil dolních končetin“ – to je jev, nikoliv mechanismus
- str. 12 – máte špatně označené obě mutace u MTHFR, můžete mi říct správné pořadí nukleotidu a změnu bazí při mutaci?
- str. 12 – uvádíte, že prodloužení doby funkčnosti faktoru V vede k prodloužení srážecího času; já se domníval, že naopak vede ke zkrácení srážecího času. Jak je to správně?
- str. 13 – jen poznámka – zmíněné mutace MTHFR se již nepovažují za trombofilní markery

- str. 13 – jen příklad anakolutu: Ženy postižené trombofilií s Leidenskou mutací a prodělaly již VTE by neměly používat hormonální antikoncepci.
- str. 15 – komplex je histokompatibilní, nikoliv histokompatibilní
- str. 16 – je rozdíl mezi penetrací a penetrancí, v genetice se většinou používá to druhé; vzhledem k mé přetrvávající pubertě netrvám na vysvětlení rozdílu
- str. 17 – pochybuji, že se v kůži ukládá melatonin – nejedná se o melanin?
- mohl byste vysvětlit AD dědičnost karcinomu prsu při AR dědičnosti mutací genů BRCA? (to nekritizuji text, jen chci vidět, že tomu rozumíte)
- v poslední kapitole se nejdříve dotknu faktických postřehů:
- v kapitole 7.1 popisujete pasivní prevenci, kterou charakterizujete jako akci, „která je vybuzena záchytem nemocného s dědičným postižením“. Zařazujete sem i prenatalní skrínink aneuploidii – to je ale přece aktivní vyhledávání. Stejně tak Vámi popsany novorozenecký skrínink (např. fenylketonurie) je jednoznačně aktivní skrínink.
- mohl byste mi vysvětlit princip stanovení aneuploidie u plodu pomocí kvantifikace fetální DNA v mateřské krvi? Skutečně je množství této DNA u aneuploidii zvýšeno? Existují jiné důvody pro zvýšení množství fetální DNA?
- v kapitole 7.2 (Aktivní prevence) jste nepochopil termín „přenašečství“ – definujete ho jako „skrínink, který přináší zdravotnickou využitelnou zdravotnickou informaci přímo skrínovanému“ s příkladem vyhledávání trombofilních mutací – to není přenašečství (to je např. vyhledáním zdravého heterozygota, který mutaci „skrytě přenáší“ do další generace). Ze stejných důvodů sem nepatří Vámi uváděný prenatalní skrínink – naprosto nechápu vyjádření, že se jedná o „identifikaci přenašečů nemocí, u nichž je prevence vykonávána prenatalně a to formou klasickou (ukončení těhotenství)...“. Stejně tak věta „Prenatální skrínink je v řadě zemí prováděn u neplodných párů...“ je nesmysl, jestliže u páru provádíte prenatalní vyšetření, provádíte ho na jejich (byť nenarozeném) dítěti, a tudíž ten pár nemůžete označit jako neplodný.

Tímto se dostávám k mé nejvýraznější výtce, která však nesnižuje Vaše zásluhy a nepokládám jí za chybu; ale musím se k tomu vyjádřit - spíše ukazuje na nevyzrálou Vašich názorů v této problematice: Osobně mně vadí, že již od začátku textu jste omezen na téměř jediný způsob genetické prevence, a to ukončení těhotenství. Již na první stránce zmiňujete „moderní eugeniku- tj. rozhodování o osudech ještě nenarozených plodů“. U SMA typu III (pacienti se dožívají dospělosti, ale kvalita života je „snížena“) toto onemocnění (Vašimi slovy) „delegujete jako indikaci pro prenatalní diagnostiku). Tento drsný přístup akcelerujete postojem, že prenatalně je nutné řešit skrínink aneuploidii i bez specializovaného genetického poradenství.

Největšího překvapení jsem se dočkal při prostudování dotazníku. Ten jste si vymyslel sám, nebo je to z velké části práce Vašeho školitele? Dotazník je viditelně orientovaný na „průzkum trhu“ a nebojím se říct marketing na DTC (direct-to-consumer) testy. Nejen, že tato nabídka obsahuje i testování dědičných forem rakoviny prsu (co hodláte říci pacientce, u které nenajdete jednu z vybraných mutací? Že jí nic nehrozí – to budete riskovat, že získá pocit, že je zdravá, i když může mít jinou, Vámi netestovanou mutaci?). Potenciální zákazníci jsou tlačeni k těmto vyšetřením (... aspoň jeden z testů je vhodný téměř pro každého...), když už

ne kvůli sobě, tak kvůli vnoučatům (...negativní výsledek testu je vlastně aktivní příspěvek prarodičů k narození vlastních zdravých vnouček a vnuků...). Z dotazníku jednoznačně vyplývá, že se počítá s možností, že by zprostředkovatelem nemusel být lékař, dokonce ani zdravotní sestra, ale jen „vyškolený nezdravotník“. Nepočítá se vůbec s nějakým vysvětlováním, neboť zákazník dostane brožurku. Při odběru DNA není nutný ani ambulantní odběr ani přítomnost zdravotníka – uvědomujete si tu obrovskou možnost zneužití? Můžete si otestovat prakticky kohokoliv. A i když je na začátku upozornění, že si můžeme představit, že se jedná o imaginární situaci, na konci dotazníku se dozvíme, že v Nemocnici na Homolce disponují příslušným vybavením a testy jsou ve stádiu validace a některé budou spuštěny tento rok. Dokonce je zde nabídka stát se zprostředkovatelem!

Vrátím se ale k hodnocení diplomové práce: Student se musel potýkat s velkou šíří problematiky – jedná se charakteristiku chorob neurodegenerativních, hematologických i dědičných nádorových onemocnění. Myslím, že přes mé poznámky byla obsahová část zvládnuta dobře. Větší výtky směřují k některým chybám v textu (čárky, chybějící či přebývající písmena), ale hlavně k málo srozumitelné větné skladbě! A i přes mé závažné protesty ke koncepci celé práce (ty bych směřoval na školitele) považuji práci za zajímavou a doporučuji jí k obhajobě.



Ondřej Scheinost, 26. května 2010 v Českých Budějovicích