

# Školitelský posudek na diplomovou práci

## Název práce:

**Stanovení mutačního spektra a frekvenčního zastoupení variant u genů zapojených v signalizační kaskádě melanokortinového receptoru 4. typu (MC4R)**

**Jméno autorky:** Bc. Izabela Toman, Katedra antropologie a genetiky člověka, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

**Školitel:** Mgr. Josef Včelák, Odd. molekulární endokrinologie, Endokrinologický ústav, Národní 8, Praha 1

## **Cíle práce**

Cílem diplomové práce (dále DP) bylo stanovit mutační spektrum a frekvenční zastoupení jednotlivých variant ve vybraných genech spojených s monogenní obezitou, kódujících signalizační kaskádu melanokortinového receptoru 4. typu (geny MC4R, POMC, SIM, BDNF) u české obézní populace.

Jednotlivé postupné cíle, které byly v průběhu řešení diplomové práce realizovány:

- I. Zvolení vhodné a ekonomicky výhodné technologie pro sekvenování velkého množství DNA u vybraných genů spojených s monogenní obezitou.
- II. Identifikace variant zapojených v MC4R signalizační kaskádě ve vzorcích DNA získaných ze vzorků krve ze studie COPAT a vzorků zaslaných do Endokrinologického ústavu na cílené vyšetření pro monogenní obezitu. Vytvoření DNA knihoven a následná sekvenace genů MC4R, POMC, SIM, BDNF u dostatečně validní kohorty české dětské a dospívající populace. Bioinformatické vyhodnocení sekvenačních dat. Anotace kauzálních variant.
- III. Porovnání výskytu kauzálních variant způsobujících monogenní obezitu v reprezentativním vzorku české populace oproti mezinárodním datům publikovaným na obézních populacích.

## **Struktura (členění) práce**

Práce je přehledně členěná do 11 kapitol, které odpovídají zadání práce. Je doplněna o seznam zkratk. Sekvence použitých primerů pro přípravu DNA knihoven jsou uvedeny v samostatné příloze. Po rozsáhlém teoretickém úvodu, který sumarizuje aktuální stav poznání, následují kapitoly věnované použité metodice, popisu jednotlivých kohort a výsledkům. Práce je zakončena diskuzí a závěrem, který shrnuje plnění cílů DP. Rozsah DP práce (94 stran) považují za přiměřený, odpovídající charakteru DP a významu jednotlivých částí.

Autorka použila rozsáhlé literární zdroje (přes 100 citací a odkazů). Rešerše je relevantní. Drobným nedostatkem je neuvedení české publikace o prevalenci mutací genu pro MC4R na české kohortě dětí (Hainerová et al. 2007), která tak nemohla být diskutována vzhledem k výsledkům DP. Uvedené literární a jiné zdroje jsou citovány správně. Při závěrečném formátování textu se u některých citací rozpadl vzhled zarovnáním do bloku.

Výsledky získané sekvenací genů MC4R, POMC, SIM, BDNF na 4 českých kohortách jsou prezentovány na 8 stranách a následně diskutovány na 10 stranách. Tyto části DP mohly být trochu rozsáhlejší, ale na druhou stranu je nutné podotknout, že je obtížné porovnávat výsledky získané na českých kohortách studovaných v DP s jinými publikovanými pracemi, jelikož publikované kohorty z jiných zemí byly vybrány na základě jiných kritérií a tudíž výskyt monogenní obezity je neporovnatelný.

### **Formální úroveň**

Formální úroveň je standardní, splňující veškeré požadované standardy DP. Práce je velice přehledně členěná, čtivá, je dokumentována řadou obrázků, čeština je kultivovaná. Práce je téměř bez překlepů a chyb ve formátování, bez závažnějších gramatických chyb. U některých grafů by se daly zlepšit popisky os, někdy jsou graficky nepoměrné velikosti použitých písmen.

### **Splnění cílů**

Cíle práce jsou splněny. Podařilo se zcela naplnit anotaci DP. Úspěšně se sekvenovalo 1903 DNA dětí z české populace u 4 genů spojených s monogenní obezitou a byla tak získána jedinečná populační data. Přestože se jedná o extrémně vzácné onemocnění, podařilo se identifikovat několik nositelů kauzálních mutací. Autorka získané výsledky v rámci možnosti diskutovala a porovnávala s jinými populacemi. Zde je nutné podotknout, že u části pacientů a u souboru obézních z FN Olomouc neměla k dispozici žádné klinické údaje.

### **Celkové hodnocení**

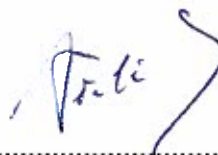
Autorka byla velmi laboratorně zručná, pečlivá a pracovitá. Její laboratorní práce byla časově náročná, jelikož přístroj zapůjčený na přípravu knihoven byl zapůjčen jen na velmi krátkou dobu včetně zaučení a jeho zapůjčení z USA se stále posouvalo z důvodu proticovidových opatření. Praktickou část DP, splnění všech cílů a přístup studentky v laboratoři hodnotím výborně.

Diplomová práce je první prací studenta, kdy musí poprvé syntetizovat získané znalosti během studia s výsledky své experimentální části DP. Naučit se výsledky vyhodnotit a diskutovat. Autorka je vysoce inteligentní, ale trochu jí chybí trpělivost se nad tématy zamýšlet do větší hloubky. Ze získaných výsledků se dalo vytěžit malinko více informací a souvislostí.

Práci celkově hodnotím pozitivně, autorka prokázala značnou orientaci v problematice, přestože se jedná o náročné lékařské téma. Drobné chyby v klinické terminologii a interpretaci fyziologických pochodů a získaných výsledků lze prominout vzhledem k přírodovědnému vzdělání autorky. Před publikováním výsledků DP budou ještě konzultovány s klinickými obezitology. Kladně hodnotím slušný objem precizně vyhledaných aktuálních článků a správné pochopení mnohde velmi složité problematiky.

Doporučuji přijetí práce k obhajobě a hodnotím ji chvalitebně.

V Praze dne 26. května 2022



Mgr. Josef Včelák