

Oponentský posudek disertační práce:

MUDr. Bashar Aldhoon

Úloha některých genetických faktorů při změnách tělesné hmotnosti

Předložená disertační práce je zaměřena na zjištění možného vlivu polymorfismů tří vybraných genů na fenotyp souboru necelých 300 obézních pacientů, kteří se podrobili léčebně redukčnímu programu a byli sledováni po dobu 2,5 roku. Z velkého množství kandidátních genů obezity byly vybrány polymorfismy genů PPAR α (Leu162Val), PPAR γ (Pro12Ala) a NMB (Pro73Thr). Účinky vybraných polymorfismů byly analyzovány na české populaci pacientů a výsledky srovnávány s účinky presentovanými v zahraničních pracích. Téma práce je aktuální vzhledem k zvyšujícímu se počtu obézních jedinců a v důsledku toho vážných zdravotních komplikací. Tento trend je celosvětový a z toho plyne snaha vytipovat faktory, které ovlivňují hmotnost pacientů. Cílem této práce bylo určit podíl vybraných polymorfismů na schopnosti udržet hmotnostní pokles pacientů v průběhu redukčního programu.

Obecně se dá říci, že analýza polymorfismů různých genů je v poslední době velmi častým přístupem při hledání možných vlivů na fenotyp pacientů. Výsledky takovýchto prací jsou mnohdy kontroverzní, avšak existuje řada prací, které prokazují zřetelný vliv polymorfismů na průběh onemocnění a poskytují tak výchozí bod pro další studie mechanismů takového účinku.

Předložená disertační práce je zpracována formou komentovaného souboru šesti publikací, z toho čtyři jsou publikovány v časopisech s IF vyšším než 1. Ve dvou publikacích je dr. Aldhoon prvním autorem, z toho 1 publikace je prezentována v časopise s IF. Z celkového množství publikací mají 4 publikace charakter přehledů, 2 publikace jsou původními články. Práce obsahuje 39 stran textu včetně obrázků a tabulek a následuje bohatý seznam referencí. Doprovodný komentář tvoří následující kapitoly: souhrn, úvodní kapitoly seznamující čtenáře s problematikou obezity z různých hledisek (5 kapitol), hypotéza, cíle studie, metodika, výsledky a závěr. K uvedeným kapitolám mám následující komentář a připomínky. Úvodní kapitoly velmi přehledně seznamují čtenáře s komplexní problematikou obezity a dokazují, že autor se v tomto nejednoduchém tématu velmi dobře orientuje. Přesto, že se jedná o komentovaný soubor publikací a čtenář řadu údajů dohledá v příložených publikacích bych v dalších kapitolách uvítala konkrétnější podání práce, např. konkrétnější vymezení cílů, tj. které geny a polymorfismy byly analyzovány a proč byly z velkého množství kandidátních genů vybrány právě uvedené geny. Kapitola Metodika uvádí poměrně velký soubor

vyšetřovaných pacientů (246 – 292) a rozsáhlý soubor parametrů, které jsou sledovány ve vztahu k molekulárně genetické analýze polymorfismů, což mně vede k první otázce: co z uvedených metod prováděl sám autor (je pochopitelné, že komplexní provedení předložené práce je týmová práce). V rámci molekulárních genetických metod je odkaz na podrobný popis těchto analýz v příložených publikacích. Hned v první publikaci je však uvedeno, že genotypizace polymorfismu Leu162Val genu PPAR α je popsána v dřívější zahraniční publikaci (Vohl et al. 2000).

Kapitola Výsledky obsahuje odkazy na příložené publikace. V závěru autor shrnuje výsledky své práce, zmiňuje ovšem pouze dva ze studovaných genů. Zde bych uvítala větší propojení prezentace výsledků s diskusí. I z komentáře k souboru publikací by pro čtenáře měly být zřetelné cíle práce, zda jich bylo dosaženo a jak je lze diskutovat. Z tohoto hlediska se zdá být lépe zpracovaný autoreferát.

K formálnímu zpracování textu mám několik připomínek:

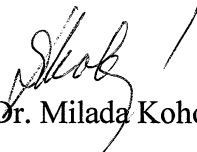
- Kromě několika málo překlepů (vyjímka, správně výjimka, str. 25 nukleotide, správně nucleotide) jsou v textu použity výrazy, které se v češtině nepoužívají, např. nenositelé alely, nebo odpřažení tvorby ATP (str. 23).
- Bylo by vhodné prezentovat polymorfismy jednotným názvoslovím
- Na str. 26 jsou popisovány pokusy na krysách. Nejednalo se však spíše o laboratorní potkany (slovo rats) ?

Uvedené připomínky nijak nesnižují kvalitu předložené práce. Ta je dána především komplexním pojetím celého problému (neboť rozsah sledovaných parametrů je úctyhodný) a použitím moderních molekulárně genetických metod.

Autorovi bych kromě již uvedených otázek ráda položila ještě následující:

- 1) Které polymorfismy byly identifikovány použitím RFLP a jak byla tato metoda prováděna?
- 2) V závěru studie polymorfismu P73T v genu NMB je uvedeno, že alela T je nevýhodná pouze u mužů, což lze označit za nový poznatek, který tato studie přináší. Avšak skupina analyzovaných mužů je malá (37 mužů oproti 255 ženám), lze zodpovědně vyslovit takový závěr? Dále, skupina nosičů alely T zahrnuje homozygoty i heterozygoty. Byl mezi nimi zaznamenán rozdíl ve sledovaných parametrech?
- 3) Proč byla analýza polymorfismů genů PPAR prováděna pouze ve skupině obézních žen?
- 4) V genu PPAR γ byly zjištěny mutace typu missense (např. V290M a další, str. 22) způsobující charakteristický fenotyp a zároveň polymorfismy (např. P12A), které lze rovněž označit za mutace typu missense. Jaký je rozdíl mezi těmito dvěma skupinami?

Závěr: Autor podal v předložené práci důkaz, že je schopen vědecky pracovat, využít k tomu škálu moderních metod, zhodnotit výsledky a konfrontovat je s nejnovějšími poznatky daného oboru. Vzhledem k uvedeným skutečnostem mohu konstatovat, že předložená dizertační práce splňuje předpoklady k udělení titulu Ph.D. a doporučuji proto, aby byla přijata jako podklad pro udělení této vědecké hodnosti.



Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN

V Praze 26.5.2010