

Oponentský posudek

disertační práce

**MUDr. Evy Al Taji**

**PATHOPHYSIOLOGY OF PRIMARY CONGENITAL AND EARLY-ONSET NON-AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti PhD. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá v angličtině MUDr. Eva Al Taji, má 159 stran včetně přepisu 4 publikací v impaktovaných časopisech a přílohy s 8 českými pracemi disertantky, které se vztahují k tématu. Jsou to práce buď přehledové nebo kasuistiky, které jsou z hlediska genetiky tyreopatií pozoruhodné. Výsledky disertační práce byly uveřejněny ve 4 publikacích z let 2007-2008 (Eur. J. Endocrinol., Eur. J. Pediatr., J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2x) s úhrnným impakt-faktorem IF 6,23 – Dr. Al Taji je dvakrát první autorkou.

Přehled autorčiných vlastních publikací (14) a abstrakt (24) potvrzuje, že její práce jsou přijímány k uveřejnění v impaktovaných časopisech a výsledky se uplatňily ve formě přednášek nebo posterů na domácích i zahraničních konferencích a sjezdech. Tím byly bohatě splněny základní požadavky na publikační aktivitu uchazečky o doktorskou hodnost.

Vlastní disertační práce je doprovázena autoreferátem, který v plné míře vyhovuje formálním i věcným nárokům, které jsou pro autoreferáty předepsány.

V disertační práci se prolíná endokrinologie s genetikou a vlastním tématem disertace je genetika hypofunkce štítné žlázy, ať už je dána dysgenezí žlázy nebo její dyshormonogenezí. a její spojení s poruchami sluchu.

Cílem práce bylo

- Identifikovat monogenní formy dysgeneze a dyshormonogeneze štítné žlázy
- Přispět k objasnění úlohy transkripčních faktorů v patogenezi tyreoidální dysgeneze
- Objasnit mechanismy vedoucí k odlišným formám kongenitální hypotyreózy se strumou a bez strumy
- Zjistit v naší populaci distribuci mutací TPO peroxidázy u pacientů s tyreoidální hypofunkcí při poruše hormonegeneze

- Identifikovat molekulárně genetické děje odpovědné za časnou postnatální autoimunní hypotyreózu.

Práce byla rozdělena do dvou studií. Prvá byla zaměřena na tyreoidální transkripční faktory a bylo v ní vyšetřeno molekulárně genetickými metodami 170 pacientů s vrozenou hypotyreózou. Druhá studie měla dvě části a byla zaměřena na genetické pozadí dysghormonogeneze. V první části bylo vyšetřeno na mutace peroxidázy TPO 22 pacientů a v druhé části 3 pacienti se vzácným Pendredovým syndromem.

Zvolené metody molekulárně genetické analýzy jsou na světové úrovni, již proto, že disertantka měla možnost kooperace s pracovištěm experimentální pediatrie v Charité, Berlín, a kontaktu s dalšími zahraničními experty (Videň, Montreal). Postupy jsou dostatečně popsány: výběr pacientů, laboratorní diagnostické biochemické metody, molekulárně genetická analýza i statistické vyhodnocení výsledků.

Výsledky jsou skutečně nové a inspirující. Byla objevena nová mutace R52P PAX8 s následkem s časným nástupem hypotyreózy. Nález má praktický důsledek v tom, že tato porucha nemusí být zachycena v neonatálním screeningu, protože nastupuje později. Byly také ověřeny nové mutace peroxidázy TPO. To je opět nález s praktickým dopadem, protože pacienti s některými mutacemi TPO a pendrinu mají vysoké riziko agresivního folikulárního karcinomu štítné žlázy.

Po formální stránce je práce vypracována podle požadavků na disertační spisy, je psána pečlivě a bez běžných formálních chyb. Těch je minimálně, ani v oddílu Literatura, kde se obvykle najde nějaká chyba, se mi žádnou nepodařilo objevit. Snad bych vytkl jen určitou nepřehlednost ve vlastních zdrojích práce. Tituly publikací, použitých k napsání disertace, se objevují v předmluvě, kde poněkud zapadají v dlouhém poděkování. Jejich přetisk ve vlastní práci nedává informaci, kde vlastně byly uveřejněny. Seznam vlastních publikací na str. 152 a následujících neuvádí, které práce byly použity a seznam příloh chybí zcela.

Dotazů mám několik:

- 1) Jakou část prací provedla disertantka sama a jaká část jejích publikací byla použita v disertacích jejích spoluautorek?
- 2) Jaké jsou výhledy pro systematické vyhledávání konkrétních mutací pomocí genové analýzy u jedinců postižených kongenitální hypotyreózou? Doporučila by autorka tento přístup?
- 3) Jaké by byla asi náklady na uskutečnění takového systematického vyhledávání?

- 4) Jakým způsobem je resp. by měla být podle autorčina názoru zajištěna péče o jedince, kterým byly prokázány některé ohrožující mutace, v době kdy se o ně přestává pečovat pediatr.

## **Závěr**

Celkově hodnotím odborný autorčin profil jako výsledek nesporné snahy po poznání, práce vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti, s kterou na tématu pracovala. Dosáhla v cenných vědeckých výsledků a výsledky zveřejnila a zpřístupnila je tak odborné kritice. Výsledky jsou i vodítkem pro klinickou praxi. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autorka získala teoreticky inspirující a prakticky využitelné původní vědecké poznatky. Projevila se jako vyzrálá výzkumná pracovnice schopná samostatné vědecké práce a výsledkem její odborné činnosti jsou i poznatky, které by měly být podnětem pro další výzkum.

Disertace pojednává o aktuálním tématu, experimentální přístup využívá adekvátní metody, práce splnila vytčené cíle, přináší nové poznatky a je významná pro rozvoj endokrinologie a molekulární genetiky a také pro další vědní obory. Disertační práce i další publikované práce autorčiny prokazují, že MUDr. Eva Al Taji je dobře připravena pro samostatnou tvořivou vědeckou práci a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

Předložená disertační práce tedy plně splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicině, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě k dalšímu řízení pro udělení akademického titulu Ph.D. v oboru biomedicínských věd 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka podle Zákona o vysokých školách.

V Praze dne 26. února 2009



*Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.*