

Oponentský posudek disertační práce

Název práce: **Role genu pro FTO v genetické determinaci „civilizačních“ onemocnění.**

Autor práce: Mgr. Dana Dlouhá

Univerzita Karlova v Praze, Fakulta přírodovědecká a
Institut klinické a experimentální medicíny

Předložená disertační práce má formu souboru 10 vědeckých článků, je opatřena úvodem do problematiky, popisem vlastního bádání a závěrem. Obsahem práce je studium vybraných polymorfizmů, exprese a funkce genu „fat mass and obesity associated“ (FTO).

V Autoreferátu je uvedeno pět cílů práce: sledování souvislosti vybraných variant genu FTO s následujícími faktory: 1) hodnotami BMI, 2) rizikem rozvoje některých civilizačních chorob, 3) relativní délkou telomer, 4) hladinami mRNA a celkovým stavem metylace DNA, 5) rizikem vzniku závislosti na tabáku či alkoholu a dále počtem krevních destiček.

Výstupem této disertační práce je 10 původních článků; sedm z nich je publikováno v zahraničních časopisech s impakt faktorem v rozsahu 1 – 3, jeden v European Journal of Human Genetics s IF 4.38, jeden v Nephrology Dialysis Transplantation s IF 3.37 a jeden původní článek v Addiction s IF 4.75. Jejich celkový impakt faktor je 28.86. Autorka je uvedena jako první autor na třech z nich. Šest z deseti původních prací je „Letter to the Editor“ nebo „Brief Report“.

Dále jsou v Autoreferátu uvedeny 4 publikace autorky; tři z nich jsou původní práce s impakt faktorem mezi 1 – 2 (autorka je první autor na jednom z nich) a jeden je přehledový v českém periodiku, kde autorka je opět prvním autorem. Tyto původní články s disertační prací přímo nesouvisí.

Můžeme tedy konstatovat, že v době konání obhajoby je kandidát spoluautorem celkem 13 prací v zahraničních časopisech s celkovým impakt faktorem 32,97. U čtyř z nich je prvním autorem.

Samotná práce je seřazena do devíti kapitol, kterým předchází na začátku Seznam zkratk a dále Abstrakt česky i anglicky. Kapitoly obsahují: 1) Úvod, 2) Analyzované soubory, 3) Použité metody, 4) Výsledky, 5) Komentář k výsledkům a Diskuze, 6) Závěr, 7) Literatura, 8) Seznam publikovaných prací a přiložené jednotlivé vědecké články, 9) Publikační aktivity autorky (kompletní seznam publikací a prezentací na kongresech a sympoziích). Celá práce je doprovázena 7 obrázky a 7 tabulkami, které jsou umístěny do kapitoly Komentář k výsledkům a Diskuze. V kapitolách Úvod a Použité metody jsou tabulkovitá schémata, která však nejsou označena. V Úvodu postrádám aspoň jeden dokumentační obrázek. Práce je psána v českém jazyce. Bohužel, to velice podstatné, co mi zde chybí, jsou Cíle dizertační práce, které jsou uvedeny pouze v Autoreferátu a naznačeny v Abstraktu.

Souhrnem můžeme říci, že v disertační práci nejsou obsahové chyby, ale je tu řada překlepů a formálních chybných údajů. Teoretická část se jeví jako extrémně krátký úvod do problematiky (GWAS, gen *FTO*, Asociační studie). Chybí poněkud širší pojetí vědeckého problému s ukázáním odpovídajících odborných znalostí v dané oblasti. Postrádám zde rovněž schémata či obrázky, které by vhodným způsobem dokreslovaly přehled znalostí. Na

druhé straně je třeba vyzdvihnout, že získané výsledky jsou adekvátně odpresentovány, prodiskutovány a srovnávány s mezinárodní vědeckou literaturou. Závěr obsahuje jejich shrnutí. Experimentální základ disertační práce je pak prezentován v příložených publikacích.

Nesporně ke kladům disertační práce patří fakt, že byly použity velice rozsáhlé soubory pacientů, čítající i několik tisíc testovaných jedinců.

Jako hlavní nedostatek předložené disertační práce vytýkám skutečnost, že práce je založena na metodě detekce DNA polymorfizmů, popřípadě RNA exprese a celkového stavu metylace DNA, která je aplikována pak na nejrůznější soubory pacientů bez zdůvodněné logické návaznosti. Práci bohužel chybí vědecká hypotéza a seriózní vědecké bádání.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

1. Můžete uvést na pravou míru neshody v obrázcích i tabulkách 2, 3 a vlastním textem, které se týkají 1) tvrzení, že věkem dochází k poklesu celkové metylace, a 2) počtů analyzovaných jedinců. Diskrepance se jeví dále mezi obrázkem 5, 7 (hladina globální metylace DNA ?) a tabulkou 5, 7.
2. C.G. Bell et al., v PlosOne 5 (11), 2010, publikovali, že pro obezitu riziková alela A polymorfizmu rs8050136 genu *FTO* je spojena se zvýšenou metylací DNA intronu 1 tohoto genu. Riziková alela A se nachází v bloku vazebné nerovnováhy s rizikovou alelou G polymorfizmu rs17817449, který jste studovali. Ve shodě s tím jste u homozygotů GG detekovali nižší expresi genu *FTO*. Analyzovali jste i úroveň metylace DNA tohoto genu?
3. Myslím si, že by nebylo na škodu uvést v kapitole Použité metody přehled všech polymorfizmů, které jste s testovali, s jejich místem lokalizace na genu. Např. z disertační práce není jasné, kde se nachází polymorfizmus rs2302673, a další analyzovaný polymorfizmus rs1558902 v Metodikách není vůbec uveden.

Závěr: Disertační práce je prezentována v deseti původních pracích, které jsou všechny publikovány v zahraničních časopisech s impakt faktorem pohybujícím se ve škále od 1 do 5. Autorka je uvedena jako první autor na třech z nich. Kromě těchto publikací je první autorkou či spoluautorkou dalších čtyř prací. Disertace prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. I přes určité, výše zmíněné nedostatky, jsou splněny publikační kritéria, a proto doporučuji udělení titulu PhD za jménem.

Posudek vypracován: 30. 1. 2014

Doc. MUDr. Marie Černá, CSc.
Ústav obecné biologie a genetiky
3. LF UK Praha