UNIVERSITAS PALACKIANA OLOMUCENSIS
FACULTAS MEDICINAE

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
tř. Svobody 8, 771 26 Olomouc

Dizertační práce **„ Studium genetických a infekčních rizikových faktorů v patogenezi obezity u českých adolescentů“,** má 114 stran stránkovaného textu a její součástí je osm publikací doktorandky Mgr. Lenky Dušátkové. Po úvodní obecné kapitole, která obsahuje podrobné teoretické podklady, uvádí autorka výsledky svého výzkumu v šesti původních pracech (ve třech z nich je hlavním autorem). Dvě přehledové studie jsou zaměřeny na recentní poznatky o genetickém pozadí běžných forem obezity.

Už téma, které si autorka zvolila, je velmi cenné – přispět jako molekulární biolog k objasnění etiologie obezity u adolescentní populace. Předkládané původní práce jsou zaměřeny na dva významné rizikové faktory pro obezitu **(1) polymorfismy kandidátních genů pro obezitu vybrané na základě výsledků celogenomových asociačních studií (GWAS) ve vztahu k body mass indexu (BMI), k tělesnému složení a k metabolickému profilu**, a na **(2) detekci protilátek proti adenoviru 36 (Adv36) a jejich vztahu k BMI a obezitě.** Studie byly prováděny na početné kohortě českých adolescentů registrovaných a sledovaných v projektu COPAT (Czech Childhood Obesity Prevalence and Treatment).

V první části svého vědeckého výzkumu (**polymorfismy kandidátních genů**) Mgr. Dušátková vyjma potvrzení asociace obezity s geny *FTO, TMEM18* a *SEC16B* nově prokázala asociaci rizikových alel genů *MC4R* a *BDNF* s rizikem vzniku metabolických komplikací (u chlapců asociováno s abdominální obezitou). Riziková alela rs6235 *PCSK1* byla méně zastoupená u jedinců s vyšší hladinou krevního cukru, ukazuje se tedy jako protektivní ke vzniku diabetu mellitu 2. typu,. S ohledem na expresi většiny kandidátních genů v hypotalamu, byl u obézních a neobézních adolescentů hodnocen jejich energetický příjem ve vztahu k deseti variantám genů. Rizikové alely genů *FTO, TMEM18* a *SEC16B* byly asociovány s vyšším BMI a varianta genu *FTO* s větším obvodem pasu a množstvím tělesného tuku. U tří z deseti sledovaných genových variant byla nalezena asociace s určitými nutričními komponentami.

Zajímavým zjištěním je, že nižší příjem vápníku byl zaznamenán u nosičů rizikových alel *BDNF* nezávisle na jejich BMI.

Vztah **infekce Adv36** a tělesné hmotnosti byla sledována na unikátní kohortě téměř 1200 jedinců pediatrické populace s 26,5% prevalencí. Míra rizika pro nadváhu resp. obezitu při pozitivním titru Adv36 antilátek byla 2,61 u jedinců s nadváhou a 1,46 s obezitou. Adv36 pozitivita byla asociována s tělesným složením a metabolismem tuků. Významná prevalence antilátek u dívek (33% vs 20%) evokuje otázku o vlivu estrogenů v náchylnosti k infekci Adv36. Asociace jídelního chování a Adv36 infekce nebyla prokázána. Úspěšnost redukčního režimu u Adv36 pozitivních adolescentek spočívala v redukci abdominální obezity, zatímco dívky bez protilátek měly finálně menší množství podkožního tuku.

Vliv infekce Adv36 na změny metabolických parametrů nebyl u lidí (na rozdíl od zvířecího modelu) dosud prokázán.

Unikátní prací je zkoumání **vztahů variant kandidátních genů a infekce Adv36 v patogenezi obezity.** Byla prokázána asociace rizikových alel genů *BDNF* a *PCSK1* s infekcí Adv36. Oba geny hrají významnou roli v regulaci energetické rovnováhy na úrovni hypotalamu. V experimentu bylo prokázáno, že Adv36 má v CNS adipogenní efekt a inhibuje produkci leptinu. Mutace obou genů jsou příčinou vzácné časné monogenně podmíněné obezity, ale jak vyplývá z výsledků uvedených v dizertační práci, hrají významnou roli i v patogenezi běžné obezity.

U každé z publikovaných prací, které jsou součástí předkládané dizertace Mgr. Dušátková uvádí svůj podíl, což považuji za nesmírně korektní. Publikace jsou postaveny nejen na klinických datech, ale zejména na jejich korelaci s výsledky molekulárně genetických vyšetření a její analýze. V posledních letech je spolupráce kliniků s pracovníky genetických laboratoří nezbytná a většina onemocnění, která se dříve označovala jako idiopatická, získávají svůj genetický podklad. Výzkumný tým Dušátková – Hainerová - Zamrazilová je toho na poli výzkumu obezity explicitním důkazem. I u obezity (dříve nazývané tzv. prostá, alimentární) je zřejmý genetický podklad – ať se jedná o „jídelní“ chování, věk, pohlaví, etc.

S výsledky práce Mgr. Lenky Dušátkové jsem ve své klinické praxi opakovaně setkala. Je oporou pracovního týmu Laboratoře molekulární genetiky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Mám možnost s ní spolupracovat na poli diagnostiky monogenně podmíněného diabetu mellitu, neonatálního diabetu a jiných endokrinopatií.

Disertační práce zcela splnila cíle, které si autorka stanovila.

Při celkovém hodnocení práce Mgr. Lenky Dušátkové vyzdvihuji významnou aktuálnost řešené problematiky a její kvalitní, souhrnné zpracování postavené na výborných teoretických základech. Nesmírně si cením její samostatnosti při sběru a hodnocení klinických dat, shromažďování biologického materiálu od reprezentativního souboru českých dětí a adolescentů a jeho zpracování.

Autorka významnou měrou přispěla k objasnění etiologie obezity na poli mezinárodního výzkumu, pro což svědčí i skutečnost, že výsledky její práce byly publikovány i v uznávaných zahraničních časopisech s faktorem impaktu.

K autorce mám následující dotazy:

1. Zabývali jste se genovými polymorfismy a Adv36 infekcí u tzv. syndromických obezit s polyfágií v důsledku postižení hypotalamu (Praderův Williho Bardetův-Biedlův, Alstromův syndrom,...)?
2. Jsou nějaké možnosti profylaxe proti infekci Adv36?
3. Existuje nějaké vysvětlení výsledku uvedeného v práci o Adv36 infekci (Aldhoon-Heinerová,2013), že jedinci s Adv36 pozitivitou byli vyššího vzrůstu?

Předkládaná disertační práce Mgr. Lenky Dušátkové splňuje všechna kriteria pro její úspěšné obhájení a udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 11 března 2016

Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, PhD.