

Tato práce se věnuje problematice polymorfismu tzv. Gilbertova syndromu v oblasti TATA boxu a vztahu k některým fenotypickým charakteristikám.

Práce v úvodu rozsáhle rozebírá problematiku **Gilbertova syndromu** tak, aby byla srozumitelná i osobám pracujícím v jiné oblasti. Z uvedených důvodů zabíhá i do oblasti problematiky anatomie, fyziologie a **biochemie** jater a jejich metabolismu. Oblast tohoto zájmu pojímán **komplexně**.

Struktura diplomové práce má klasické členění, věnuje se vysvětlení i základních pojmů tak, aby vše bylo srozumitelné i pro osoby nezabývající se danou tematikou. Je to ku prospěchu práce, činí je tak čtivější a srozumitelnější. Rozbor metabolismu DNA v úvodní části je zaměřen na problematiku TATA boxu, což souvisí s mutační analýzou GS.

Škoda drobných překlepů, chybějící **paginace**, zčásti tomu tak došlo pseudoopravy počítačového programu a následně u paginace v tiskárně. Tyto drobné překlepy nejsou na úkor **srozumitelnosti** a věcné správnosti práce.

Tato metabolická vada či spíše polymorfismus je nepochybně mendelovsky autozomálně dědičná (inzerce TATA boxu, gen UGT), svšsk je věcí výkladu a názoru zda AD neúplně AD či AR dědičná (kdy i heterozygoté mají za jistých okolností projevy hyperbilirubinémie ve smyslu metabolického syndromu). Obr. 12 se zdá v této souvislosti zbytečný. Osobně se přikláním spíše k AD hypotéze – i heterozygoté mají jisté projevy nemoci (neúplná dominance). projevy choroby mohou být modifikovány vyvolávajícími činiteli.

Anatomický výklad jater se zdá být až zbytečně podrobný, opět zde nacházíme překlepy. Výklad metabolismu žluči je zdařilý, zajímavá je zmínka o světlosběrných pigmentech. Diferenciální diagnostika GSD a Criggler Najjarova syndromu vysvětluje rozdíly v enzymatické aktivitě a složení žluči též přiměřeným způsobem. Zdařile je rozebrán vztah bilirubinu k antioxidaci.

V části **cíle práce** nacházíme zpracování frekvencí heterozygotů, homozygotů normy a homozygotů mutovaných ve smyslu polymorfismu **Gilbertovy** choroby. Heterozygotů GS je v populaci 40 %, homozygotů 14 %. Pozoruhodné jsou výsledky koincidence s žlučovými pigmentovými kameny, které ukazují pro nositele GS **možnou** predispozici, dále je nacházena koincidence s DM a negativně s cévními nemocemi, což bude ukazovat na selekční tlaky podobně jako je tomu u **srpkovité** anémie a malárie. Statisticky významně byly testovány osoby s CMP, IM a dalšími chorobami s tím, že je prokazatelně nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění a vyšší výskyt žlučnickových kamenů spojených s cholecystektomií.

Práce splňuje stanovené cíle.

MUDr Miloslav KUKLÍK, CSc.
školitel

1. Ústavy biologie 1. LF UK a 3. LF UK
2. genetická ambulance Praha 3 – Olšanská 7

GILBERTUV SYNDROM (GS)

Práce se zabývá polymorfickými mutacemi, které jsou příčinou GS. Jde o problematiku repetitivních sekvencí tzv. TATA boxu a vztahu k některým fenotypickým charakteristikám. V úvodu srozumitelně definuje GS z hlediska rodokmenu, genových variant. Věnuje se popisu a funkci jater, žlučových cest, problematice anatomie, fyziologie a biochemie ikterů, metabolismu bilirubinu.

Podrobně popisuje důsledky poruch bilirubinu z hlediska diferenciální diagnostiky, možností prevence a léčby.

Dalším cílem je srovnání homozygotů většinové populace, heterozygotů a homozygotů GS v české populaci. Jde o varianty metabolismu bilirubinu, „poruchy metabolismu bilirubinu, které mají vliv na oxidativní stres a na jiné chorobné procesy.

Frekvence častých specifických polygenních onemocnění byla sledována u 3 skupin populačního vzorku (náhodně vybraná populace širokého věkového spektra) – 82 homozygotů 6T/6T bez projevů GS, 102 heterozygotů 6T/7T a 32 abnormálních homozygotů 7T/7T. Vztah GS, respektive ovlivnění chorobných procesů konstitucí GS je předmětem studií v celém světě a výsledky studií tohoto typu nebývají vždy jednoznačné.

Překvapivě nebyl zjištěn asociační vztah GS k schizofrenii, sledovaný parametr byl zařazen do studie na základě literárních údajů, nikoli proto, že se u jednoho z našich pacientů vyskytl. Zahraniční studie ovšem neuvádí etiopatogenetický výklad tohoto pozorování. Zde i sebelepší parametrické i neparametrické testy a statistická významnost nemusí ještě znamenat významnost biologickou.

GS má dle výsledků ve shodě se zahraniční literaturou rozsáhlý ochranný vliv a vztah k procesům spojeným s oxidativním stresem. Jde především o ochranný vliv na aterosklerotické a tromboembolické procesy. Antioxidační příznivý preventivní vliv lze vysvětlit biochemickou strukturou bilirubinu, příslušností k tzv. světlosběrným pigmentům. Tromboembolické procesy se vyskytují již v časném věku, připomeňme disruptivní procesy již v embryogenezi, dále tromboembolie u Perthesovy choroby, kdy jde o tromboembolický proces v arterii ligamenti capitis femoris u dětí předškolního věku, vyvolávající aseptickou nekrózu hlavice stehenní kosti v kyčelním kloubu, dále plicní embolie a transitorní mozkové cévní příhody v souvislosti s některými chirurgickými zákroky a užíváním antikoncepčních hormonálních preparátů u mladých dívek. Ve veřejnosti přetrvává často mylný názor, že uvedené procesy se týkají pouze věku pozdějšího a staršího. Jsou známy extrémní případy infarktu myokardu s následkem smrti u dětí již sedmiletých!

Inzerce, duplikace TATA boxu v genu UGT se dědí nepochybně autozomálním mendelovským způsobem. Je záležitostí filozofického pohledu, zda GS zařadit jako autozomálně dominantní či autozomálně recesivní onemocnění. Je to analogická situace jako u srpkovité anémie (otázka kritérií chorobného procesu). I heterozygoté mohou mít za určitých okolností obtíže charakteru GS. Tato situace mohla být v diplomové práci rozsáhleji diskutována.

Z výsledků se ukazuje vztah k diabetu mellitu, nádorům – avšak nejvýrazněji k pigmentové cholelithiáze, zde je kromě statistického průkazu i vztah etiopatogenetický, daný atypickým biochemickým složením žluči u GS, poměrem mono a di konjugátů, který inklinuje k tvorbě pigmentových kamenů již u malých dětí. Z jiných zdrojů, mimo tuto diplomovou práci, je znám výskyt pigmentové lithiázy již u tříletého batolete.

Závěr: Práce splňuje stanovené cíle, ověření heterozygotů a homozygotů GS ve vztahu k cévním onemocněním. kdy je protektivní charakter GS ve vztahu k rozvoji aterosklerozy a embolických cévních příhod a dále jednoznačně pozitivní koincidence s žlučnickovými pigmentovými kameny. Nejedná se o práci metodologickou, jde o hledání vztahů a souvislostí v polymorfních systémech. Diplomantka odstranila některé formální nedostatky z dřívější doby (paginace), doplnila chybějící podrobnosti z molekulárně genetického vyšetření. V této souvislosti jako školitel musím připomenout, že genetická ambulance nemůže suplovat či nahrazovat finančně náročnou a mnohdy insuficientní činnost molekulárně genetických laboratoří. Těžiště práce pracoviště klinické genetiky jako uživatele výsledků laboratorní činnosti je integrace těchto poznatků s poznatky klinickými, jejich hodnocení, provádění standardních rodokmenů a interview s pacienty ohledně anamnézy. Sestavení rodokmenu pacienta trvá v průměru až 40 minut a vyžaduje určitý training a zkušenost. I to bylo náplní této diplomové práce.

Na závěr a na okraj – na základě dlouholetých zkušeností sahajících až do 80. let je nutno připomenout, že školitel nemůže ovlivnit charakter předchozího vzdělání a praxe na VŠ u diplomantů, může však doporučit stáž na spolupracujícím pracovišti o jehož činnosti, ale i ochotě nerozhoduje. Bylo by věcí diskuse, zda studenti mají dostatečnou zkušenost s laboratorní prací, dostatečný rozsah matematického vzdělání na VŠ, přístup do centra výpočetní techniky na fakultě, zda je vhodné jejich zaměstnání při studiu, ale to vše školitel nařídít a zařídit nemůže. V konkrétním případě této studentky připomínám, že zvládla a prováděla metodu PCR již v předchozím svém zaměstnání na 1. LF UK.

Práce je dobře zpracována a na velmi dobré úrovni splňuje požadavky na diplomové práce kladené. V řadě parametrů doplňuje a potvrzuje poznatky předchozích studií zahraničních, na toto téma provedených na jiných populacích. U nás se jedná o průkopnickou studii. Nezbyvá, než aby diplomantka, která získala určitý stupeň informací o této problematice, přesvědčila ostatní, kteří mají v této oblasti informací méně, o významu této práce. Dle názoru školitele jsou její výsledky aplikovatelné do genetického poradenství.

MUDr. Miloslav KUKLÍK, CSc.
klinický genetik