

Oponentský posudek disertační práce RNDr. Daniely Vejražkové (roz. Šrámkové):

Energetický metabolismus: vybrané genetické a hormonální faktory účastníci se jeho regulace

Disertační práce v oboru Antropologie a genetika člověka zaměřená na objasnění genetického podkladu závažných civilizačních chorob jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu, a dále na objasnění úlohy hormonů sekretovaných tukovou tkání (tzv. adipokinů) v regulaci energetického metabolismu. Jedná se o studie, ve kterých byly studovány asociace genetických polymorfismů vybraných kandidátních genů, případně koncentrací adipokinů, s fenotypickými projevy u studovaných souborů v rámci české populace. Externím školitelem byla RNDr. Běla Bendlová, CSc. z Endokrinologického ústavu v Praze. Disertační práce RNDr. Vejražkové se zakládá na devíti (!) publikacích. Ve čtyřech případech se jedná o původní studie publikované v impaktovaných zahraničních časopisech, z nichž na dvou je RNDr. Vejražková první autorkou, další studie pak byla publikována v domácím odborném časopise. RNDr. Vejražková je dále první autorkou na čtyřech tzv. přehledových (review) článcích v domácích odborných periodících.

Práce je sepsána v češtině a vzhledem k počtu publikací zahrnutých do disertační práce je práce prezentována formou přehledného úvodu, dále následují cíle práce, popis použitých metodik, a souhrn. Výsledkovou část představují publikované práce, které jsou začleněny před seznamem literatury, kterým je práce ukončena. K formě disertační práce nemám připomínek, pouze se mi zdá logičtější zařadit jednotlivé publikace formou přílohy až na úplný závěr práce tak, aby se nenarušovala kontinuita číslování stránek. Úvod do problematiky je důkladný (18 stran textu) a přehledný. Ocenil bych pasáže věnované adipokinům a popisu kandidátních genů s vazbou na energetický metabolismus, jmenovitě genů PPARgamma2, UCP1, a KCNJ11, které ilustrují snahu porozumět mechanismům a naznačují strategii pro budoucí práci. Nicméně, v případě popisu UCP1 (str. 25) by bylo správnější psát „odpřahující“ protein a nikoliv „rozpřahující“. Dále je chybně popsána funkce UCP1 – funkcí tohoto proteinu vnitřní mitochondriální membrány není odpřahovat tok elektronů, ale naopak disipovat elektrochemický H^+ gradient, vytvořený transportem elektronů, a odpojit tak tento gradient od syntézy ATP. Cíle práce jsou jinak dobře definovány. Sekce „Metody“ demonstruje širokou paletu fyziologických, biochemických, molekulárně-biologických a genetických metod, které RNDr. Vejražková musela ovládnout k úspěšnému řešení cílů práce. Výsledkovou část je těžké hodnotit, neboť se jedná o publikované práce, jejichž odborná úroveň již byla posuzována redakčními radami příslušných časopisů, a to s pozitivním výsledkem. Shrnutí výsledků publikací je poněkud obecné a možná by si zasloužilo rekapitulaci hlavních závěrů z jednotlivých publikací. Ačkoliv ze závěrů publikací vyplývá, že sledované polymorfismy mají u české populace na vznik obezity a diabetes mellitus 2. typu minoritní vliv, význam asociačních studií byl v nedávné době potvrzen identifikací FTO (fat mass and obesity associated) genu, kdy přítomnost obou rizikových alel tohoto genu velice významně zvyšuje riziko vzniku obezity napříč různými populacemi. K disertační práci jinak nemám zásadních připomínek. Oponenta by nicméně zajímal názor RNDr. Vejražkové na následující otázku, jak si z mechanistického hlediska vysvětluje, že u polymorfismu Pro12Ala v genu PPARgamma2, který by měl představovat méně aktivní formu tohoto transkripčního faktoru, je v rámci české populace tendence vyššího výskytu varianty 12Ala u obézních a diabetiků než u kontrol?

Závěr: disertační práci považuji za vynikající a doporučuji ji proto k obhajobě.