

# O p o n e n t s k ý p o s u d e k

## Doktorandské disertační práce MUDr. Ireny Hainerové ETIOLOGIE ČASNĚ VZNIKLÉ OBEZITY U DĚTÍ

**Motivem disertace** bylo přispět k poznání genetických vlivů, které se podílejí na vzniku obezity v dětském věku. Specifickým cílem bylo sledovat v kohortě českých dětí s časně vzniklou obezitou prevalenci mutací vybraných genů, které se uplatňují v patogeneze monogenních forem obezity.

### **Rozsah práce:**

Práce má klinický charakter. Vlastní text má celkem 61 stran, včetně tabulek, obrázků, seznamu literatury a zkratk. Úvodní část obsahuje stručný přehled současných znalostí o genetice obezity s detailním rozбором zaměřeným na vybrané geny, které se uplatňují v patogeneze monogenních forem obezity. Do úvodu je zařazena také kapitola věnovaná metodikám, které jsou použity v rámci uváděných studií. Následují vlastní výsledky pojednané ve čtyřech samostatných kapitolách. Každá z výsledkové části má samostatný úvod do problematiky a následuje odborný článek, který byl na uvedené téma otištěn nebo byl připraven do tisku. Výsledky všech čtyř kapitol jsou stručně shrnuty v závěrečném komentáři.

Součástí je i výčet vlastních prací autorky a ocenění, které se vztahují k tématu disertační práce. Obsaženy jsou odkazy na 3 odborné články, které byly otištěny v časopisech s IF (z toho 2x prvním autorem, 2x J Clin Endocrinol Metab/Diabetologia, Mol Genet Metab), navíc je další článek, v němž je I. Hainerová spoluautorem odeslán k recenznímu řízení. Dalších 7 článků má souhrnný charakter a byly publikovány v českých odborných časopisech či monografiích (4x první autor). Souhrn je doplněn řadou publikovaných abstrakt.

### **Zhodnocení metodik a hlavní výsledky:**

Výsledky vycházejí z hodnocení souboru, který zahrnuje 289 dětí s časně vzniklou obezitou. V České republice jde o vůbec nejrozsáhlejší a prakticky jediný soubor takto definovaných jedinců, který byl kdy nasbírán. Řešení probíhalo ve spolupráci s dánským pracovištěm, kde byla provedena genotypizace vybraných genových polymorfizmů. Výsledky genotypizace obecné dánské populace jsou zavzaty do referovaných publikací. U vyšetřených dětí byla provedena podrobná charakteristika fenotypu a sledování při redukčním režimu.

Ad mutace genu pro melanokortinový receptor 4 (MCR 4). Prevalence mutací MCR4 u českých dětí s časně vzniklou obezitou je 2,4%. Nositelé mutace byli schopni dosáhnout srovnatelného hmotnostního úbytku během redukce jako osoby bez mutace.

Ad mutace genu pro neuromedin. Byl objeven nový polymorfismus Ala19Glu genu pro neuromedin. Tato varianta je v dánské populaci asociována s obezitou. V souboru českých obézních dětí byla nalezena jedna rodina s uvedenou mutací, která byla také spojena s obezitou.

Ad mutace genu pro growth hormone sekretagogue receptor (GHSR). Nebyla nalezena asociace s obezitou. Funkční studie prokázaly, že promotorová varianta GHSR (-151C/T) zvyšuje transkripční aktivitu GHSR.

Ad mutace genů pro PPARalfa. Polymorfismus Leu162Val PPARalfa asociuje s hyperlipidemií.

Výsledky jsou střídavě hodnoceny a diskutovány v příložených publikacích, které prošly recenzním řízením.

## Otázky

1. Jsou dlouhodobé výsledky redukčních režimů co do udržení hmotnostního poklesu závislé na přítomnosti mutací MCR4?
2. Jaká je frekvence mutací MCR4 v běžné populaci?
3. Jsou k ostatním sledovaným mutacím k dispozici intervenční studie?
4. Autorka uvádí, že antagonisté GHSR snižují příjem potravy u myší (z literatury). Funkční studie, které prováděla prokázaly, že promotorová varianta GHSR (-151C/T) zvyšuje transkripční aktivitu GHSR. Je zvýšená transkripční aktivita asociována s objektivní změnou v množství těchto receptorů?
5. Jaká byla kritéria pro definici dyslipidémie ve studii 4 ? V metodice jsou uvedeny pouze TG a HDLchol? Z tabulky se zdá, že s polymorfismy PPARalfa je asociován i celkový cholesterol. Proším o komentář.

## Závěr :

Disertační práce řeší aktuální a klinicky významnou problematiku. Soubor vyšetřovaných je unikátním v české populaci a zahrnuje téměř 300 podrobně fenotypicky charakterizovaných dětí s časnou manifestací obezity. Díky spolupráci s laboratořemi Steno Diabetes Center bylo možné použít špičkové metodické postupy a využít výsledky populačních studií v Dánsku. Práce přináší nové výsledky, které dosud nebyly publikovány v rámci naší populace a významně přispívá k ozřejmení genetického pozadí obezity.

**Práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci a je doložena příslušným počtem publikací v odborných časopisech s IF.**

**Doporučuji přijmout práci jako podklad pro udělení titulu PhD.**

11.10.2007



prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.  
Centrum diabetologie IKEM