

Oponentský posudek
disertační práce

MUDr. Ireny Hainerové

Etiologie časně vzniklé obezity u dětí

Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá MUDr. Irena Hainerová, má 67 stran vlastního textu, 4 přílohy, které jsou integrální součástí disertačního spisu, a 7 příloh na konci disertace s převážně přehledovými články disertantky. Z příloh jsou 3 práce uveřejněné in extenso v impaktovaných časopisech (sumární IF 14,7; J Clin Endocrin Metab a Mol Genet Metab), další je v recenzním řízení. MUDr. Hainerová je ve dvou z nich první autorkou. Na jejím autorském účtu je ještě 7 přehledových článků a kapitol v monografiích a 15 přednášek, z toho 4 v zahraničí. Až na jednu všechny uvedené přednášky prezentovala na sjezdech sama disertantka. Publikace a přednášky obdržely ve čtyřech případech zvláštní ocenění.

Vlastní disertační práce je doprovázena autoreferátem, který v plné míře vyhovuje formálním i věcným nárokům, které jsou pro autoreferáty předepsány.

Tématem disertace je studium vlivu genetických faktorů na dětskou obezitu a energetický metabolismus. Problematika byla řešena ve 4 oddělených studiích na českých obézních dětech a dánských obezních jedincích. Cílem výzkumu bylo prokázat genetické vlivy, které se podílejí na časném vzniku obezity u dětí. Práce byla zaměřena na monogenní formy obezity, u nichž nárůst hmotnosti nezávisí na prostředí. Z genů, jejichž exprese vede v konečném efektu k narušení humorální signalizace sytosti a hladu, se autorka ve čtyřech oddělených studiích věnovala prevalenci mutací genu pro melanokortinový receptor 4. typu, skríningu mutací a variant genu pro neuromedin U, vyhledání varianty genu kódujícího receptor pro sekretagoga růstového hormonu a asociační studie polymorfismu PPARA genu a hyperlipoproteinémie.

Téma disertační práce je interdisciplinární z pomezí blízkých oborů obezitologie, nutriční, endokrinologie a molekulární genetiky. Řešení dílčích otázek používá pestré metodické škály klinické výzkumné práce se skupinami pacientů tak i laboratorní přístupy včetně metod molekulární biologie – izolace DNA, polymerázové řetězové reakce, gelové elektroforézy, přímé sekvenace a denaturační HPLC.

Disertační práce je uvedena velice vyváženým literárním přehledem o genetických příčinách obezity.

Výsledky jsou původní a objevné. V první studii byla na skupině 300 dětí s časně vzniklou obezitou zjištěna prevalence mutací MC4R v 2.4%, postižení jedinci nejsou fenotypicky a ve své reakci na redukční intervenci odlišitelní od jiných obézních. Nově byla objevena a popsána mutace MC4R Cys84Arg. V druhé studii, která byla vůbec prvním skriningem mutací genu pro neuromedin U, byl zjištěn nový polymorfismus Ala19Glu a mutace Arg165Trp. Mutace asociovaly s obezitou. V třetí studii receptoru pro sekretagoga růstového hormonu byla zjištěna kosegregace varianty GHSR (-151C/T) s obezitou v jedné rodině, ale v obecné populaci (vyšetřeno 6365 subjektů) asociace s obezitou prokázána nebyla. V poslední studii byla zjištěna asociace polymorfismu PPARA Leu162Val s hyperlipidemií u homozygotů, asociace s diabetem nebo obezitou nebyla nalezena.

V uvedených studiích byly použity adekvátní metody, výsledky byly dobře dokumentovány a interpretovány. Diskuze v nich i použitá literatura osvědčují výbornou orientaci v dané problematice.

Je možno konstatovat, že vytčené cíle byly splněny, disertační spis je vypracován pečlivě, formálních chyb je poskrovnu a jsou bezvýznamné. Dobrá je i úroveň jazyková, včetně anglicky psaného autoreferátu.

V práci, která byla téměř kompletně publikována v časopisech s velmi náročnou oponenturou, lze jen těžko hledat nějaké závažnější opomenutí, nedostatky nebo chyby. Snad z drobných chybiček bych uvedl chybějící vysvětlení zkratk v tabulce 3B (str. 25 přílohy pro studii 3), které nejsou uvedeny ani v seznamu zkratk (s výjimkou WT). Na obrázku 3A (str. 32 přílohy pro studii 3) chybí v popisu rozlišení skupin 151C a 151T. Orientaci v práci znesnadňuje promiscue číslování stránek průvodního textu a příloh.

Nakonec bych měl jeden dotaz na disertantku: analýza monogenních příčin obezity je pro svou nákladnost a pro obecně vysokou prevalenci obezity jistě jen přísně výběrovou cestou pro detailnější diagnózu – jaká klinická kritéria pro hledání jedinců s monogenní příčinou obezity by při praktickém přístupu doporučovala?

Závěr

Celkově hodnotím odborný profil autorčin jako výsledek nesporné snahy po poznání, energie vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti, s kterou na tématu pracovala. Dosáhla pozoruhodných vědeckých výsledků a výsledky zveřejnila a zpřístupnila je tak odborné kritice. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autorka získala teoreticky inspirující a prakticky využitelné původní poznatky. Projevila se jako pracovnice schopná samostatné vědecké práce a výsledkem její odborné činnosti jsou i poznatky, které by měly být podnětem pro další výzkum.

Disertace pojednává o aktuálním tématu, splnila vytčené cíle, používá adekvátní metody, přináší nové poznatky a je významná nejen pro rozvoj obezitologie a molekulární genetiky, ale i pro další příbuzné vědní obory. Prokazuje pak, že její autorka je dobře připravena pro samostatnou vědeckou práci.

Předložená disertační práce tedy plně splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicíně, a proto ji doporučuji přijmout k dalšímu řízení pro udělení vědeckého titulu Ph.D. v oboru 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Praze 12. září 2007



Prof. MUDr.RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.