



Disertační práce MUDr. Ireny Hainerové „**Etiologie časně vzniklé obezity u dětí**“, má 67 stran stránkovaného textu, 4 tabulky a 8 obrázků. Po úvodní obecné kapitole, která obsahuje podrobné teoretické podklady, uvádí autorka výsledky čtyř vlastních studií, které jsou podkladem její disertační práce. Součástí předkládané práce jsou tři publikace v mezinárodně uznávaných časopisech, jeden rukopis je zatím v recenzním řízení. Nedílnou přílohou jsou 4 přehledové články v českém písemnictví a 3 kapitoly v monografiích.

Už téma, které si autorka zvolila, je velmi cenné – přispět k objasnění etiologie obezity vznikající v ranném dětském věku. Ve své práci se zaměřila na vliv endogenních (genetických) faktorů (**genu pro melanokortinový receptor 4 - MC4R, genu pro neuromedin U - NMU, genu kódujícímu receptor pro sekretagoga růstového hormonu – GHS a polymorfismu pro nukleární receptor PRARA**).

Studie byly prováděny na početné kohortě českých a dánských pacientů v letech. Sběr dat a biologického materiálu prováděla autorka sama v České republice. Zpracování DNA a vyhodnocování fenotypového dotazníku probíhalo během její roční stáže ve Steno Diabetes Center v Kodani.

**V 1. studii** se MUDr. Hainerová soustředila na **melanokortikotropní receptor 4. typu (MC4R)**, který hraje významnou roli v centrálním melanokortinovém systému. U souboru 289 českých dětí s časně vzniklou obezitou si dala za cíl zjistit prevalenci mutací genu pro melanokortinový receptor 4 (*MC4R*) a identifikovala 7 nositelů mutací (prevalence 2,4%). Významným zjištěním vycházejícím z hodnocení auxologických dat je, že fenotyp nositelů mutací není odlišný od obézních dětí běžné populace a při redukčním režimu jsou schopni dosáhnout stejného úbytku tělesné hmotnosti jako ti, kteří mutaci nemají.

**2. studie** byla věnována skríninku mutací a variant genu pro **neuromedin U (NMU)**, který reguluje energetickou bilanci. Autorka se spolupracovníky vyšetřila stejnou kohortu obézních

českých dětí jako v 1. studii a 84 obézních dánských dospělých jedinců. Týmu se podařilo identifikovat nový polymorfismus *NMU* genu (Ala19Glu) a raritní variantu (Arg165Trp) u jednoho českého probanda. Polymorfismus byl genotypizován u téměř šesti tisíc jedinců v běžné dánské populaci a bylo prokázáno, že je spojen s nadváhou a obezitou.

Výsledky 1. a 2. studie publikovala MUDr. Hainerová v nejvýznamnějším endokrinologickém časopise *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* v roce 2006 a v r. 2007.

**Gen kódující receptor pro sekretagoga růstového hormonu (*GHSR*) byl předmětem 3. studie.** Autorka byla členkou řešitelského týmu, který odhalil dva obézní nepříbuzné jedince s mutací v promotorové oblasti *GHSR* genu (-151C/T). Tato raritní varianta, která zvyšuje transkripční aktivitu *GHSR*, může v některých rodinách zvýšit riziko vzniku obezity. Přitom běžná varianta *GHSR* v obecné populaci středního věku (n=6365) nebyla asociována s obezitou. Práce je nabídnuta k publikaci v časopise *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

**Ve 4. studii** prováděné u rozsáhlé kohorty dospělých dánských jedinců s obezitou, diabetem mellitem 2. typu a dyslipidemií bylo cílem objasnit, **zda polymorfismus Leu162Val *PPARA* je spojen se změnami v lipidogramu.** Rozsáhlá studie neprokázala jeho vliv na vznik obezity nebo diabetu 2. typu. S hyperlipidemií je asociován pouze v případě replikace (Val162Val).

Disertační práce zcela splnila cíle, které si autorka stanovila.

Při celkovém hodnocení práce MUDr. Ireny Hainerové vyzdvihují významnou aktuálnost řešené problematiky a její kvalitní, souhrnné zpracování postavené na výborných teoretických základech. Nesmírně si cením její samostatnosti při sběru dat, hodnocení fenotypu, shromažďování biologického materiálu od reprezentativního souboru českých dětí a adolescentů a také vlastní účasti při jeho zpracovávání na zahraničním pracovišti.

Autorka významnou měrou přispěla k objasnění etiologie monogenně podmíněné obezity na poli mezinárodního výzkumu, pro což svědčí i skutečnost, že výsledky její práce byly publikovány v uznávaných zahraničních časopisech s faktorem impaktu a byla jim udělena ocenění v České republice i v zahraničí.

K autorce mám následující dotazy:

1. Je možné na základě anamnézy, klinického a běžného laboratorního vyšetření pojmout podezření na některý z typů monogenně podmíněné obezity (samozřejmě vyjma klasických genetických syndromů jako např. Prader-Willi, apod.)?
2. Jaké jsou možnosti molekulárně-genetického vyšetření u těchto typů obezity v České republice?

Předkládaná disertační práce MUDr. Ireny Hainerové splňuje všechna kritéria pro její úspěšné obhájení a udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 5. října 2007

Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, PhD.