



UNIVERZITA KARLOVA 3. lékařská fakulta

Oponentský posudek disertační práce

Název práce:

**Genetické faktory podílející se na vzniku metabolického syndromu
(Genetic factors responsible for development of metabolic syndrome)**

Autor práce: MUDr. Lukáš Farhád Mirchi
Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
Ústav biologie a lékařské genetiky

Cílem disertační práce bylo identifikovat genetické determinanty zodpovídající za vznik metabolického syndromu a objasnit v něm roli genu *Plzf / Zbtb16*.

Výstupem této disertační práce jsou celkem 2 vědecké původní práce a u jedné je MUDr. Mirchi uveden jako první autor. Jejich impakt faktor IF je 1.655 (kvartil Q4) a 6,706 (kvartil Q1). Třetí prvoautorský manuskript je v přípravě.

Samotná disertační práce je rozdělena do šestnácti kapitol: 1. Identifikační záznam, 2. Poděkování, 3. Obsah, 4. Zkratky, 5. Abstrakt a klíčová slova česky, 6. Abstrakt a klíčová slova anglicky, 7. Úvod, 8. Cíle dizertace, 9. Etické prohlášení, 10. Metody, 11. Výsledky, 12. Diskuze, 13. Závěr, 14. Seznam vlastních publikací, 15. Seznam použité literatury (266), 16. Dodatky. Součástí práce je 53 obrázků a 4 tabulky (plus 6 obrázků a 17 tabulek v Dodatku).

Disertační práce obsahuje všechny náležitosti. Nejsou v ní zásadní formální chyby, i když se v ní objeví občas nějaký překlep (např. u obrázků 33 a 39 je chybně popsáno barevné rozlišení, 2x označení kapitol 11.4.6.). Je napsaná čtivým stylem v angličtině. Teoretická část se logicky rozvíjí od obecného úvodu zabývajícího se metabolickým syndromem (historií, jednotlivými komponentami a genetickým pozadím), dále uvádí přehled metod pro objasnění genetického pozadí u chorob s komplexní dědičností a končí charakterizací proteinu Plzf (Promyelocytic zinc finger).

Předložená disertační práce má vysokou odbornou kvalitu a precizní provedení. Zabývá se velice aktuálním tématem a je v ní použita řada metodologických přístupů: zvířecí modely (potkaní kmeny SHR, PD a BN), stanovení biochemického profilu, analýza genomická (sekvenování DNA), transkriptomická (čipy, RT-PCR, qPCR), proteomická (western blot) a funkční (Luciferase assay a GST pull-down assay), a samozřejmě rozsáhlá statistická analýza získaných dat.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

Práce je psána srozumitelně. Výstupy jsou jasně formulovány. Nemám zásadních připomínek. Mám několik spíše doplňujících dotazů:

- 1) V kapitole Úvod se rozepisujete o genetických variantách, které by mohly mít vliv u polygenní dědičnosti. Podle Vašeho názoru i dostupné literatury, jak zásadně ovlivňují genetickou predispozici k multifaktoriálním chorobám genové interakce?
- 2) V kapitole Diskuze, na straně 112 a 113, uvádíte, že snížená genová exprese kandidátního genu *Acsm3* (Acyl-CoA-synthetase for medium-chain member 3) je spojena se špatnou prognózou u melanomu a hepatocelulárního karcinomu. Jaký je názor na mechanismus jeho ochranného účinku u nádorů?
- 3) Domníváte se na základě dostupné literatury, že v budoucnu bude přínosné a důležité (medicínsky, socio-ekonomicky) u chorob s komplexní dědičností provádět genetická testování, nebo bude jednodušší a efektivnější se soustředit na celkovou prevenci bez znalosti genetické predispozice daného jedince.

Závěr: Disertační práce je prezentována 2 původními pracemi s faktory impaktu IF 1.7 a 6,7, z nichž jedna je prvoautorská. Disertace jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

Posudek vypracován: 25. 8. 2023

Prof. MUDr. Marie Černá, DrSc.
Ústav lékařské genetiky
3. LF UK