

## Posudek na disertační práci MUDr. Karolíny Banghové

### Pendrin v patogenezi vrozené nedostatečnosti štítné žlázy.

Předkládaná disertační práce se věnuje jedné z příčin kongenitální hypotyreózy na podkladě dyshormonogeneze asociované se sensorineurální hluchotou - **Pendredovu syndromu**. Vzhledem k vysoké frekvenci fenokopií a jen 80% přítomnosti klinických projevů dyshormonogeneze je velkým přínosem možnost molekulárně genetické diagnostiky tohoto autozomálně recesivně dědičného onemocnění.

**Cíl práce:** identifikace pacientů s Pendredovým syndromem u dětí sledovaných v endokrinologických ambulancích pro poruchu štítné žlázy a zjištění frekvence Pendredova syndromu u dětí s kongenitální hypotyreózou.

Autorka si klade otázky:

- o roli pendrinu v patogenezi kongenitální hypotyreózy
- o variabilitě fenotypických projevů mutací v genu pro pendrin
- o molekulárně genetické podstatě mechanismů v patogenezi kongenitální hypotyreózy versus fenokopie.

Úvod do problému přináší *první* část studie pod názvem **Genetická studie Pendredova syndromu u pacientů s kongenitální hypotyreózou diagnostikovanou novorozeneckým screeningem** (podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620814). Článek sumarizuje výsledky molekulárně genetického vyšetření PDS/SLC26A4 u 10 dětí, u kterých se rozvinula v průběhu dětství porucha sluchu a patřily mezi 197 dětí zachycených screeningem kongenitální hypotyreózy. Pouze 3 z 10 dětí s poruchou sluchu splňovaly klinická kritéria Pendredova syndromu. Mutace PDS/SLC26A4 pak byla prokázána u dvou pacientů. Článek byl publikován v renomovaném zahraničním časopise European Journal of Pediatric (2008; 167(7):777-783) pod názvem **Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations**. Významným přínosem byly 2 dosud nepopsané mutace genu kódujícího pendrin identifikované v rámci studie.

Ve *druhé* části studie byl řešen výskyt Pendredova syndromu u 236 pacientů sledovaných v endokrinologických ambulancích pro dysfunkci štítné žlázy v ČR a SR. Klinická diagnóza Pendredova syndromu byla v této skupině pacientů stanovena v 9 případech. Pouze u 4 pacientů však byla diagnóza Pendredova syndromu potvrzena sekvenční analýzou PDS/SLC26A4 genu. Ostatní případy byly uzavřeny jako fenokopie Pendredova syndromu.

**Pendredův syndrom u pacientů s hypotyreózou: genetická diagnostika, fenotypová variabilita a výskyt fenokopií** je název dalšího článku s tematikou Pendredova syndromu, který byl rovněž podporován výzkumným záměrem MSM 0021620814 a je t.č. v tisku Časopisu lékařů českých. Dr. Banghová je první autorkou zmiňované publikace.

**Thyroidectomy in a patient with multinodular dyshormonogenetic goitre - a case of Pendred syndrome confirmed by finding mutations in the PDS/SLC26A4 gene** je článek v tisku v zahraničním časopise (**J Pediatr Endocrinol Metab**).

V **závěru** je shrnut přínos disertační práce zejména ve smyslu přesné molekulárně genetické diagnózy Pendredova syndromu.

Překladatelka uspořádala text práce do 129 stran. Použila fulltextovou formu svých publikací týkajících se problematiky prezentovaného tématu. Uspořádání s ohledem na dostupnost pouze elektronické verze práce poněkud méně přehledné. Použito je několik obrázků a tabulek v rámci prezentovaných publikací.

Skupiny vyšetřovaných pacientů s tyreopatií jsou početné a výsledky práce dokazují přínos molekulární genetiky při syndromologickém zařazování a relativně vysoké frekvenci fenokopií.

Celá práce je jistě významným přínosem pro správné zařazování, léčbu a další klinické sledování pacientů s tyreopatií především v nejnižších věkových kategoriích, ale doložena je i vhodnost dodatečného diagnostického upřesnění u tyreopatií v dospělé populaci. Překladatelka opublikovala dosažené výsledky ve vysoce kvalitních zahraničních časopisech (2x).

Text je dále doplněn seznamem publikací autorky a jejími prezentacemi ve formě přednášek, posterů a abstrakt (z toho 2x v zahraničí). Velmi bohatý je přehled literatury.

#### **Otázky k práci:**

Jaký je podíl překladatelky na laboratorních vyšetřeních, které jsou základem diagnostiky v předkládané práci?

Jaká je cenová náročnost použitých laboratorních metodik?

Bude molekulárně genetické vyšetření zařazeno do algoritmu vyšetřovacích metod u dětí s tyreopatií a poruchou sluchu?

Zda a kdo bude poskytovat vyšetření genu pro pendrin?

Je známo, jak závažné je postižení sluchu u PS?

Souvisí tíže postižení s typem mutace?

Je rozdíl postižení u mutací v intronu genu pro pendrin?

Jsou známy případy s homozygotními mutacemi? (zde uvádění pouze složení heterozygoti)?

**Závěr:** Překladatelka disertační práce prokázala výbornou znalost prezentované problematiky, která je jistě přínosem v řešení předkládaného problému.

Práce splnila zadané cíle a splňuje nároky na doktorskou disertační práci.

Doporučuji k obhajobě a následnému udělení titulu Ph.D. MUDr. Karoliny Banghové

Praha, 14.1.2009

doc. MUDr. Hana Houšťková, CSc