

Oponentský posudek

disertační práce

MUDr. Karolíny Banghové

**PENDRIN V PATOGENEZI VROZENÉ NEDOSTATEČNOSTI ŠTÍTNÉ
ŽLÁZY**

Disertační práce k získání vědecké hodnosti PhD. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka, kterou předkládá MUDr. Karolína Banghová, má 129 stran včetně přepisu 3 publikací a 18 stran citací. Výsledky disertační práce byly uveřejněny ve dvou časopisech s impakt-faktorem (Eur J Pediatr, J Paediat Endocrinol Metab s celkovým IF 2,14 – Dr. Banghová je dvakrát první autorkou a má ve svém autorském seznamu ještě jednu impaktovanou publikaci, která se však netýká pendrinu, a dvě publikace bez IF). Přehled autorčiných vlastních publikací a abstrakt potvrzuje, že její práce jsou přijímány k uveřejnění v impaktovaných časopisech a výsledky se 10krát uplatnily ve formě přednášek nebo posterů na domácích i zahraničních konferencích a sjezdech. Tím byly splněny základní požadavky na publikační aktivitu uchazečky o doktorskou hodnost.

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

V disertační práci se prolíná endokrinologie s genetikou a vlastním tématem disertace je hypofunkce štítné žlázy a její spojení s poruchami sluchu. Klíčovou roli zde hraje pendrin, transmembránový protein s funkcí aniontového transportéru ve štítné žláze a ve vnitřním uchu. Jeho nedostatečná exprese je patogenetickou příčinou Pendredova syndromu, ale nikoli všechny vrozené poruchy sluchu jsou dány mutací genu pro pendrin. Mutace v genu pro pendrin vedou k onemocnění známému pod názvem Pendredův syndrom, které je klasicky definováno jako asociace poruchy sluchu, strumy a pozitivního perchlorátového testu. Dědí se autosomálně recesivně a jeho incidence se odhaduje na 7,5 – 10 : 100 000. Jelikož perchlorátový test je dnes považován za nespecifický a málo senzitivní, modernější definice k triádě připojuje strukturální malformace vnitřního ucha jako znak s vůbec nejvyšší diagnostickou hodnotou.

Klinický obraz Pendredova syndromu je variabilní. Obvykle dominuje vrozená porucha sluchu, která se projeví v časném dětství. Porucha funkce štítné žlázy je méně konstantním projevem Pendredova syndromu. Dysfunkce štítné žlázy se u Pendredova syndromu projeví jenom u přibližně 80 % pacientů a to ve formě strumy, většinou eufunkční. Stejně jako u ostatních dyshormonogenetických strum, i v tomto případě je struma zprvu zpravidla difusní, ale postupně podléhá nodulární přestavbě s rizikem maligní transformace. Jen asi 30 % pacientů s Pendredovým syndromem má subklinickou nebo manifestní hypotyreózu.

Cílem práce bylo

- zjistit podíl pacientů s kongenitální hypotyreózou u kterých se v průběhu života projevila porucha sluchu,
- zjistit, u jaké části pacientů je asociace kongenitální hypotyreózy a poruchy sluchu ve skutečnosti způsobena Pendredovým syndromem, tj. mutací v genu pro pendrin,
- zjistit frekvenci mutací v *PDS/SLC26A4* genu u českých pacientů s kongenitální hypotyreózou na podkladě dyshormonogeneze, zachycenou novorozeneckým screeninem.

Celkově bylo vyšetřeno 236 pacientů. Jednalo se o 197 dětí s kongenitální hypotyreózou zachycenou novorozeneckým screeninem v ČR v letech 1985-2005, pět pacientů s vrozenou hypotyreózou, kteří se narodili před zavedením screeningu, 30 pacientů s postnatální neautoimunitní hypotyreózou manifestující se v dětském věku a čtyři pacienty s klinickou diagnózou Pendredova syndromu, kteří byli cíleně odesláni k provedení genetického vyšetření. Klinická diagnóza Pendredova syndromu byla založena na laboratorních a

sonografických známkách tyreoidální dyshormonogeneze ve spojení se senzorineurální poruchou sluchu. U pacientů s klinickou diagnózou Pendredova syndromu bylo přímou sekvenací vyšetřeno všech 21 exonů a přilehlých intronových úseků *PDS/SLC26A4* genu.

Výsledky: Ze 197 dětí s kongenitální hypotyreózou zachycenou screeningem byla klinická diagnóza Pendredova syndromu stanovena u tří. Molekulárně-genetické vyšetření *PDS/SLC26A4* genu prokázalo složeně heterozygotní nosičství mutací u dvou z nich. Ze všech 236 dětí splňovalo diagnostická kritéria Pendredova syndromu devět. Diagnóza byla geneticky potvrzena u čtyř z nich, ostatních pět bylo uzavřeno jako fenokopie Pendredova syndromu. V rámci studie byly nalezeny dvě nové mutace *PDS/SLC26A4* genu – *c.3G>C* a *p.Val422Asp*.

Postupy jsou dostatečně popsány: výběr pacientů, laboratorní diagnostické biochemické metody, molekulárně genetická analýza i statistické vyhodnocení výsledků.

Po formální stránce je práce vypracována podle požadavků na disertační spisy, je psána pečlivě a bez běžných formálních chyb. Těch je minimálně i v odílu Literatura, kde bych snad opravil jen název časopisu u citace Astlovy a Zamrazilovy a dále pak citace vlastní práce autorčiny v časopisu Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa, jehož zkratku DMEV nelze považovat za oficiální.

Dotazů mám několik:

- 1) Byly učiněny pokusy o stanovení reálné hladiny pendrinu v těch případech, kdy šlo o fenokopii Penderdova syndromu a nebyla prokázána mutace genu *PDS/SLC26A*. Je možné, že chybění pendrinu může mít i jinou příčinu než mutaci genu PDS ?
- 1) V poslední době byla věnována pozornost funkci pendrinu v ledvinách, kde je považován za jeden regulátorů krevního tlaku. Byly u zjištěných případů Pendredova syndromu zjištěny nějaké odchylky v TK?
- 2) Jaké jsou výhledy pro systematické vyhledávání jedinců postižených nedostatečnou expresí pendrinu pomocí genové analýzy ve skupině dětí se zjištěnou kongenitální hypotyreózou. Doporučila by autorka tento přístup?

Závěr

Celkově hodnotím odborný autorčin profil jako výsledek nesporné snahy po poznání, práce vynaložené k dosažení výsledků a cílevědomosti, s kterou na tématu pracovala. Dosáhla v cenných vědeckých výsledků a výsledky zveřejnila a zpřístupnila je tak odborné kritice. Výsledky jsou i vodítkem pro klinickou praxi. Disertační spis je dokladem systematické, poučené a cílené metodické práce, kterou autorka získala teoreticky inspirující a prakticky využitelné původní vědecké poznatky. Projevila se jako vyzrálá výzkumná 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, experimentální přístup využívá adekvátní metody, práce splnila vytčené cíle, přináší nové poznatky a je významná pro rozvoj endokrinologie a molekulární genetiky a také pro další 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 obhajobě k dalšímu řízení pro udělení akademického titulu Ph.D. v oboru biomedicínských věd 05 - Fyziologie a patofyziologie člověka podle Zákona o vysokých školách.

V Praze dne 10. prosince 2008

Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.