

Oponentský posudek  
disertační práce

MUDr. Evy Al Taji

**Pathophysiology of primary congenital and early-onset non-autoimmune  
hypothyroidism**

Předložená disertační práce MUDr. Evy Al Taji k získání vědecké hodnosti PhD., v oboru fyziologie a patofyziologie člověka je psána v anglickém jazyce, obsahuje 158 stran včetně originálních článků v impaktovaných časopisech, tabulky, grafy, dále 14 stran použité literatury a 7 listů přehledné publikační i přednáškové aktivity autorky.

Výsledky disertační práce byly uveřejněny v 1 časopisu s impakt-faktorem 3,239 (Eur J Endocrinol), kde je autorka uvedena jako první autor a další práce je přijata k tisku do impaktovaného časopisu (J Ped Endocrinol Metab). Na 3 impaktovaných publikacích se podílela jako spoluautorka, z nichž 2 se týkají pendrinu (Eur J Pediatr s IF 1,277, J Paediatr Endocrinol Metab s IF 0,858) a poslední byla ve spolupráci se zahraničními autory (Am J Hum Genetics IF 11,092).

MUDr. El Taji je dále první autorkou 5 kapitol ve 4 monografiích. Velmi bohatá aktivní účast na domácích i zahraničních kongresech s prezentací abstrakt dokazuje její vědeckou pečlivost a preciznost studované problematiky. Její publikační aktivity i ústní prezentace v zahraničí i na domácích konferencích svědčí o splnění požadavků nezbytných k získání vědecké hodnosti PhD.

Předložený autoreferát splňuje všechny požadované atributy.

Cíl disertační práce byl zaměřen na identifikaci monogenních forem dvou nejčastějších příčin kongenitální hypotyreózy, a to tyreoidální dysgeneze a tyreoidální dyshormonogeneze ve skupině českých pacientů s kongenitální hypotyreózou. Geny byly analyzovány se zaměřením na jednotlivé klinicky definované skupiny pacientů s fenotypy odpovídajícími dříve identifikovaným genovým defektům.

Studie zahrnovala 193 českých pacientů s primární permanentní hypotyreózou nebo časně nastupující neautoimunitní hypotyreózou.

1. studie se zabývala úlohou klíčového transkripčního faktoru PAX8, uplatňujícího se v postnatálním růstu štítné žlázy a úlohou dalších transkripčních faktorů NKX2.1/TTF1, FOXE1/TTF2, NKX2.5 a HEX v patogenezi sdružených vrozených vývojových vad u pacientů s kongenitální hypotyreózou bez strumy.

2. studie se zabývala genetickým pozadím dyshormonogeneze. U 22 pacientů s kongenitální hypotyreózou a strumou byl analyzován gen TPO, u 4 pacientů s klinickou diagnózou Pendredova syndromu (hypotyreóza se strumou a s percepční poruchou sluchu) byl analyzován gen PDS/SLC2644.

Přes specifické fenotypy byl záchyt mutací v kandidátních genech pro transkripční faktory velmi nízký, počet mutací v TPO genu mnohem nižší než v publikovaných studiích a mutace genu pro Pendredův syndrom byl prokázán pouze u 2 pacientů. Identifikaci nové mutace R52P v genu PAX8 autozomálně dominantně dědičné ve 3 generacích s projevem časně postnatálně nastupující neautoimunitní hypotyreózy bez strumy s postupnou regresí velikosti i funkce štítné žlázy prokázala autorka klíčovou roli PAX8 v postnatálním růstu štítné žlázy a v zachování její funkce.

Jak autorka sama naznačuje, možnou příčinou malé frekvence defektů v genech mohou být další dosud neobjevené geny nebo jiné genetické mechanismy jako epigenetické nebo somatické změny.

Výsledky jsou velmi cenné, naznačují možnou cestu dalšího výzkumu k postupnému objasňování dalších genetických mechanismů kongenitální hypotyreózy.

Výběr pacientů, provedená molekulárně genetická analýza i statistické vyhodnocení jsou popsány kvalitně, podrobně a obrazově bohatě dokumentovány.

Dotazy :

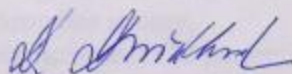
- 1.- Jaký byl podíl autorky na sbírání klinických dat a odběru materiálu ke genetickému vyšetření. V práci chybí předložení fenotypického dotazníku.
- 2.- Jaký byl podíl autorky na samotném genetickém vyšetřování v laboratoři. Naučila se danou metodiku a prováděla ji sama ?
- 3.- Domnívá se autorka, že by se genetické vyšetření mohlo provádět i v naší republice na vybraných pracovištích ?

Formální stránka celé práce splňuje všechny požadavky na disertační práci, je psána v anglickém jazyce, bez formálních chyb.

Po odborné stránce je práce velkým přínosem k poznání genetického pozadí kongenitální hypotyreózy u české populace. Autorka prokázala systematickou a cílevědomou prací skutečnost, že patří mezi schopné vědecké pracovníky. Dosáhla řady cenných vědeckých výsledků, které publikovala a posunula blíže poznání klinických projevů kongenitální hypotyreózy k molekulární patogenezi u naší české populace.

Disertační práce je velmi přínosná, poučná a současně i podkladem k dalšímu vědeckému bádání. Splňuje podmínky pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicině, doporučuji ji přijmout k obhajobě k dalšímu řízení pro udělení akademického titulu Ph.D. v oboru biomedicinských věd 05 – Fyziologie a patofyziologie člověka podle Zákona o vysokých školách .

V Praze dne 23.března 2009



MUDr. Marcela Dvořáková, PhD.