IKEM
INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
Centrum diabetologie
PŘEDNOSTA: prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Posudek dizertační práce **„Možnosti predikce a imunointervence u diabetu 1. typu“**, kterou předložila **Mgr. Jana Sklenářová,** studentka 8. ročník kombinované formy doktorského studijního programu Imunologie na 2. LF UK

Samotná práce je uvedena krátkou anotací. Následuje přehled literatury charakterizující stručně diabetes mellitus 1. typu, jeho incidenci a patogenezi. Důraz je kladen na význam genetických markérů, celulárních a protilátkových ukazatelů. Zmíněné jsou také ukazatele metabolické, které mohou mít také vliv na rozvoj autoimunitního onemocnění a dále směry, jimiž si ubírají současné intervenční studie.

Hlavní součástí disertační práce jsou 4 přibližně čtyřstránkové komentáře k přiloženým odborným publikacím, z nichž ve 2 případech je uchazečka první autorkou, v dalších je spoluautorkou. Samotné publikace jsou přiloženy v plném rozsahu.

Poslední součástí je dvoustránkový závěr práce, shrnující dosažené výsledky.

K samotné formě disertační práci bych mohl mít několik připomínek, které se týkají zejména malé přehlednosti, nedostatečně vytyčených cílů a zhodnocení, do jaké míry byly tyto cíle naplněny. Výsledky také nejsou dostatečně začleněny do kontextu systematické výzkumné práce diabetologické a imunologické školy Motolského pracoviště a jen s malým důrazem jsou odlišeny již známé a originální poznatky, což se týká zejména jejich konkrétní specifikace. Není tak možné dostatečně posoudit, do jaké míry přispěly plody výuky a odborného růstu uchazečky k pokroku v řešení dlouhodobých projektů na podílejících se pracovištích a do jaké míry a jakou formou se uchazečka přímo prakticky uplatnila na jejich řešení. Je tedy na posuzovateli, do jaké míry si tato důležitá fakta sám odvodí.

Oborovou radou jsem však byl v žádosti o posudek vyzván, abych se především zaměřil na odbornou úroveň publikací, které jsou součástí disertační práce. Ta je naopak ve všech 4 případech zcela přesvědčivá. Výsledky byly všechny publikovány v časopisech s faktory impaktu mezi 2,5 a 4, což samo o sobě je dostatečným potvrzením jejich kvality. Posuzovatel rovněž zjistil, že uvedené práce byly již navzdory své recentnosti citovány v prestižních časopisech a že v tomto roce byla publikována další tematicky blízká impaktovaná práce, na níž se uchazečka podílela.

- První práce hodnotí, zda přítomnost známých autoprotilátek antiGAD a IA2 v séru 40 dětských pacientů s diabetem souvisí s buněčnou reaktivitou in vitro na jejich podání a se zastoupením jednotlivých buněčných populací T lymfocytů. Autoři, mezi nimiž je uchazečka

Vídeňská 1958/9
140 21 Praha – Krč
IČ: 00023001
DIČ: CZ00023001
E-mail: frantisek.saudek@ikem.cz
Tel.: +420 236 054 107
Fax: +420 236 052 820
www.ikem.cz

uvedena jako první, usuzují, že značně variabilní reakce mohou vysvětlovat relativní úspěšnost či neúspěšnost intervenčních studií, které probíhaly s podáváním konkrétních autoantigenů s cílem modulovat imunitní odpověď.

- Druhá práce hodnotí zatím mnohem méně prozkoumané spektrum populací B lymfocytů a expresi faktoru pro jejich aktivaci (BAF) u dětských pacientů s nově zjištěným diabetem, s déle trvající nemocí, u jejich příbuzných a u zdravých kontrol, přičemž soubory byly poměrně rozsáhlé. Byly zjištěny významné rozdíly oproti zdravým osobám, které je zatím obtížné interpretovat, ale znamenají nové poznatky, které jsou hodné dalšího studia a pravděpodobně souvisí s různým stupněm exprese BAF receptoru v důsledku autoimunitního procesu nebo samotné metabolické poruchy.

- Další práce hodnotící poměrně širokou škálu imunologických a metabolických parametrů u žen s diabetem 1. typu a jejich potenciální význam pro vznik dlouhodobých komplikací diabetu. Výsledky naznačují, že imunologický profil, ovlivněný metabolickým vyrovnáním diabetu, se může také odrážet na vzniku pozdních komplikací.

- Čtvrtá práce je skutečně originální a zabývá se možností prokazovat zánik beta buněk pankreatu podle přítomnosti demetylovaných fragmentů DNA kódující enzym glukokinázu, která je zastoupena ve více typech buněk, avšak nikoliv v demetylované podobě. Práci sice prokázala schůdnost této možnosti, nicméně přítomnost jen malého množství cílové DNA u chronicky probíhajícího onemocnění by vyžadovalo izolaci DNA z příliš velkých krevních vzorků. Výsledky nicméně mají velký význam jednak pro jiné výzkumné skupiny studující tuto problematiku, ale ukazují také možnost metodického vylepšení originálním postupem, na jehož zavedení se uchazečka intenzivně podílela.

Kritické připomínky:

Z mého pohled určité především formální nedostatky jsem již uvedl. Podíl na tom má možná i skromnost uchazečky, která podstatné závěry dostatečně nezvýraznila. Co se ale týká odborné správnosti, nelze mít formální připomínky. Přehled je výstižný, literatura dobře vybrána, přehledy jsou zřetelné.
V úvodní části je dostatečně vysvětleno, jak jsou současné poznatky v patogeneze diabetu 1. typu zatím nedostatečné a někdy rozporuplné. Bylo by vhodné, kdyby naopak v závěrečné části byly shrnuty spíše jednotící

Vídeňská 1958/9
140 21 Praha – Krč
IČ: 00023001
DIČ: CZ00023001
E-mail: frantisek.saudek@ikem.cz
Tel.: +420 236 054 108
Fax: +420 261 362 820
www.ikem.cz

poznatky, respektive nové a uchazečkou nově prokázané poznatky, než aby opět uzavírala, že situace je rozporuplná a nejasná.

Pro uchazečku mám následující dotazy, repektive požadavky, a sice:

1. Mohla by zcela přehledně a velmi stručně uvést, které závěry svých prací považuje za nejvýznamnější, nové a jasně vyplývající ze studijních dat? Ocenil bych, kdyby se při tom vyhnula formulacím typu, že závěry ukazují, jak složitá a nejednoznačná je situace v této oblasti, nebo že výsledky by mohly soužit k výběru vhodných kandidátů intervenční léčby? Pokud např. by mohly být skutečně použity k takovému výběru, prosím konkrétně uvést, jakým zpsobem.

2. Mohla by uchazečka uvést, které konkrétní úkoly kromě přípravy publikací sama přímo prováděla, postupně se je naučila a případně dále rozvinula?

3. V disertační práci a někdy i v publikacích je opakovaně uvedena formulace otázky „jak se protilátkový profil odráží na buněčné reaktivitě in vitro“. To ale studováno nebylo, neboť by to vyžadovalo přinejmenším studium za přítomnosti a nepřítomnosti těchto autoprotilátek. Nebyla by z hlediska nejen metodického, ale i patofyziologického lepší formulace, jak se určitý typ buněčné imunitní reaktivity projevuje na přítomnosti autoprotilátek? Připouštím, že se mohu mýlit.

4. Mohla by uchazečka zmínit také jiné než primárně imunologické faktory, které by mohly vést k rozvoji autoimunitního diabetu? Mám tím na mysli faktory pramenící z patologie samotných beta buněk.

Závěr: Na základě předložené dizertační práce doporučuji udělení Mgr. Sklenářové vědecký titul PhD. Svými poznatky přispěla k objasnění dílčích aspektů významu autoprotilátek a dalších markérů při vzniku a rozvoji dětského diabetu 1. typu a metodicky rozšířila možnosti vyšetřování ukazatelů tohoto onemocnění. Publikace, na jejichž vzniku se podílela jako první autorka či spoluautorka, jsou kvalitní, byly publikovány v uznávaných odborných časopisech a již nyní byly využity dalšími autory. Uvedení některých nedostatků, které se týkají samotného uspořádání disertační práce, tomuto doporučení nebrání.

Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Dne 16. 5. 2020

Vídeňská 1958/9
140 21 Praha – Krč
IČ: 00023001
DIČ: CZ00023001
E-mail: frantisek.saudek@ikem.cz
Tel.: +420 236 054 108
Fax: +420 261 362 820
www.ikem.cz