

**POSUDEK doktorské disertační práce Mgr.Kataríny Kološtové s názvem  
Immunogenetic studies on autoimmune diabetes mellitus**

**Vypracovala: MUDr.Kateřina Štechová, PhD., UK 2.LF a FN Motol**

**Charakteristika práce a celkové zhodnocení:**

Předmětem posudku byla práce s názvem „Immunogenetic studies on autoimmune diabetes mellitus“. Práce byla realizována na 3.LF UK pod vedením Doc.MUDr.Marie Černé, CSc. Práce je pojata jako komentované originální články (celkem 11) doplněné o teoretický úvod. Práce je vypracována v anglickém jazyce. Mgr.Kološtová je prvním autorem dvou originálních článků, z toho jeden je v mezinárodním časopise *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2007), druhý v *Časopise lékařů českých* (z roku 2002). Mgr.Kološtová se ve své práci zaměřuje na stanovení vztahu genů pro HLA molekuly II. třídy a některých dalších genů (NFKB1, NFKBIA, IL-18, MIC-A) ke vzniku diabetu v různých věkových kategoriích. Práci uzavírá konstatováním, že progresse choroby ke klinické manifestaci u 3 typů autoimunitně podmíněného diabetu (diabetes 1. typu u dospělých, u dětí a LADA) je silně ovlivněna imunogenetickým podkladem a modifikována faktory zevního prostředí.

**Kritické připomínky:**

1. Studium imunogenetických faktorů vzniku autoimunitně podmíněného diabetu je velice rozsáhlé a složité téma. Mgr.Kološtová bezesporu prokazuje ve své práci dobrou orientaci v tomto tématu. Nicméně by dle mého názoru bylo lepší se soustředit na konkrétní užší vědecký problém.
2. Práce se nazývá *Immunogenetic studies on autoimmune diabetes* a přitom již v první větě v „*Aims of the study and Methodology*“ čteme: „*To characterize the genetic background of patients with different types of diabetes mellitus (T1D in children, T1D in adults, LADA, T2D, MODY)*“. Přitom ani T2D ani MODY diabetes nelze zařadit mezi autoimunitně podmíněné formy diabetu. Články 7-10 jsou právě o těchto non-autoimunitních formách diabetu a do takto nazvané práce nepatří. Srovnání genetického rizika ve vztahu k nejdůležitějším známým diabetogenním genům mezi osobami, u kterých se manifestoval diabetes v dětství a v dospělosti, je jistě vynikající a postačující téma postgraduální práce samo o sobě a práce by vynecháním těchto článků nikterak neutrpěla. Jejich zařazení chápu jako snahu doložit přehled ve zvolené problematice v celé její šíři.
3. Další moje „koncepční“ výhrada je následující. Studentka má jednu recentní publikaci jako první autor v zahraničním časopise a bylo by dle mého názoru tudíž vhodnější volit delší formu disertační práce.
4. K vlastním článkům je samozřejmě těžké se vyjádřit s ohledem na fakt, že již prošly jistě důkladným recenzním řízením. Zastavila bych se podrobněji pouze u toho, který je pro předkládanou práci stěžejní a jehož je Mgr.Kološtová prvním autorem. Zde bych měla určité výhrady ke skupině sledovaných osob a to tyto:  
Z hlediska statistického srovnání je potřeba mít jednotlivé studované skupiny o alespoň přibližně stejném počtu osob (zde 179 versus 75 versus 31 versus 153).

Anti-GAD autoprottilátky byly stanoveny (resp. je u ostatních uvedeno –data not available) pouze u LADA pacientů. Určitě by bylo dobré mít vyšetřenou alespoň kontrolní skupinu.

K tomuto článku mám ještě formální výhradu: Uvádět jména autorů je nutné ve tvaru Kološtová K. a ne Katarína K..

5. Strana 2 práce – existují i recentnější zdroje – například ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30, Health Module pg. S42.
6. Strana 13 práce, kapitola „Immunology of Type 1 Diabetes Mellitus“ – i zde by bylo vhodnější vyjít z recentnějších publikací nebo publikací vypracovaných předními členy IDS organizace (the Immunology of Diabetes Society) jako –
  - Tree TIM, Peakman M. Autoreactive T cells in human type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33: 113-133.
  - Tree TI, Roep BO, Peakman M. A mini meta-analysis of studies on CD4+CD25+ T cells in human type 1 diabetes: report of the Immunology of Diabetes Society T Cell Workshop. Ann N Y Acad Sci. 2006 Oct;1079:9-18.
  - Roep BO. The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: From cause to cure. Diabetologia 2003; 46: 305-321.
7. Strana 15 práce – mám výhradu k názvu tabulky 4 „Immunostimulatory treatments that prevent diabetes“. To není imunostimulační, ale imunomodulační nebo imunointervenční léčba. Což je rozdíl. Navíc tato tabulka vzhledem k tématu není přímo relevantní.
8. Formální nedostatky: překlepy (například v závěru – str.122, poslední věta), nevysvětlené zkratky - například str.22; str.73 – boldem mělo být asi něco jiného apod. (jméno studentky a ne ostatních autorů).

**Závěr: Přes výše uvedené výhrady Mgr.Kološtová jistě prokázala dobrou orientaci ve zvolené oblasti, která je podložena vlastní vědeckou a laboratorní prací a tudíž je možné, dle mého názoru, titul PhD udělit.**