



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Ústav biologie a lékařské genetiky
I. LF UK a VFN

Přednosta
prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Albertov 4, 128 00 Praha 2
Tel. 224968180
osed@lfl.cuni.cz

5.6.2019

Oponentský posudek

habilitační práce

POKROKY V MOLEKULÁRNÍ PATOLOGII DIABETU

RNDr. Petr Heneberg, Ph.D.

*Komentář a soubor publikací předložených k habilitačnímu řízení v oboru Genetika,
molekulární biologie a virologie, Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta*

Předložená habilitační práce má rozsah 308 stran a je vypracována formou komentovaného souboru původních publikovaných prací. Komentář na 37 stranách shrnuje a dává do kontextu 12 prací (k dnešnímu dni 11 doposud publikovaných, 1 v recenzním řízení) ve strukturované formě – od vymezení cílů a přehledu aplikovaných metodik přes stručné shrnutí výsledků a formulaci závěrů, vyplývajících ze získaných dat. Samotný základ práce tvoří 3 přehledové a 9 originálních publikací z let 2013-2019 v kvalitních zahraničních a domácích (2 přehledové články) recenzovaných odborných časopisech s IF; jedna práce je přiložena ve formě manuskriptu odeslaného do recenzního řízení. Kromě dvou přehledových publikací v češtině v DMEV je Dr. Heneberg korespondujícím autorem všech předložených prací.

Práce je psána čtivou češtinou, má logickou strukturu, velmi pečlivě je zpracována i typograficky. Velmi pozitivně hodnotím také fakt, že i když se jedná o komentovaný soubor publikovaných prací, je samotný komentář plnohodnotným a koncizním textem.

Literární úvod zdařile shrnuje problematiku tvořící výchozí bod pro cíle a řešení práce, tedy souvislosti mezi monogenním diabetem mellitem, využitím autoprotilátek jako diagnostického markeru diabetu a samotnou molekulární podstatou různých typů monogenního diabetu. Citace recentních zdrojů je adekvátní.

Habilitation v další části práce uvádí 12 konkrétních cílů, které jsou organicky propojeny centrálním tématem práce, tedy molekulárními aspekty patogeneze monogenního diabetu. Postulované hypotézy jsou následně testovány a výsledky prezentovány v jednotlivých příložených publikacích. Za použití nezvykle širokého metodologického portfolia a mnohdy velmi originálních a inovativních postupů se podařilo autorům anotovaných prací dosáhnout řady prioritních výsledků, z nichž považují za nejvýznamnější sérii prací, zaměřených na testování a zlepšení spolehlivosti a klinické použitelnosti algoritmů užívaných k predikci funkce mutací. Ačkoli je podobných bioinformatických postupů k dispozici v současnosti takřka nepřeborné množství, systematické, laboratorní (Dr. Heneberg objasnil změnu enzymové kinetiky v důsledku několika desítek mutací v genu *GCK*), na důkazech založené nastavení prediktorů vedoucí k velmi vysoké specifitě výsledků predikcí při zachování citlivosti je počinem stále ojedinělým. Jako velmi přínosné lze též hodnotit práce zaměřené na přítomnost protilátek u pacientů s monogenním typem diabetu, část z jejichž výsledků je opět prioritních, navíc však vykazují i zřejmý translační potenciál.

Jelikož centrální soubor prací (prozatím) vyjma jediné prošel náročným recenzním řízením v kvalitních oborových časopisech, je odborná úroveň publikovaných sdělení již potvrzena. Dosud nevydaná práce „Refinement of evolutionary medicine predictions based on clinical evidence for the manifestation of Mendelian diseases“ je extenzí a do určité míry shrnuje řadu přístupů aplikovaných v ostatních pracích již habilitantem publikovaných, lze tedy s vysokou pravděpodobností předpokládat, že i tato práce bude uplatněna v kvalitním odborném periodiku.

Jednotlivé hypotézy ve světle získaných výsledků jsou pak diskutovány adekvátně v kontextu současného stavu poznání nejen v samotných publikacích, ale i celkově v samotné habilitační práci. Lze shrnout, že předložená habilitační práce přináší zcela nové výsledky hned v několika oblastech poznání. Představuje tak významný příspěvek k vědeckému poznání v oblasti relevantní pro základní výzkum s nezanedbatelným translačním potenciálem pro diabetologii, což je doloženo mj. promítnutím jednoho z výsledků do Standardů lékařské péče o pacienty s diabetem vydaných Americkou diabetologickou společností.

Komentář

Vzhledem k tomu, že výsledky, které jsou podkladem samotné dizertační práce, prošly rigorózním procesem peer-review v impaktovaných časopisech, mám k práci samotné jen následující doplňující obecné dotazy:

1. *Předpokládáte, že s rozmachem celogenomového sekvenování dojde i u monogenních typů diabetu k precizaci, resp. rozpadu na další subtypy (definované konkrétním modifikátory, případně profily genomického pozadí)?*

2. *S přihlédnutím k výsledkům Vašich experimentů v rámci farmakokinetiky a farmakodynamiky derivátů sulfonylurey u pacientů s HNFA1-MODY a HNF4A-MODY – jedná se o výjimku, nebo lze nalézt u experimentálních savčích modelů monogenního diabetu více podobných diskrepancí v (pato)fyzilogických parametrech apod.?*

Závěr

Na základě výše zmíněných skutečností konstatuji, že výsledky předložené v této habilitační práci RNDr. Petrem Henebergem, Ph.D dokládají jednoznačný a zásadní přínos habilitatnta poznání v oblasti molekulární genetiky, biologie a patofyziologie specifických typů diabetu a proto doporučuji, aby práce byla přijata k obhajobě.

V Praze dne 5.6.2019

prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Albertov 4, 128 00 Praha 2

