

Posudek na dizertační práci

KORELACE GENOTYPU A FENOTYPU U DĚTÍ S AUTOZOMÁLNĚ DOMINANTNÍM POLYCYSTICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

autor dizertace: MUDr. Filip Fencl

Úvodní část dizertace

Úvodní část dizertace, na prvních 60 stranách, poskytuje velmi dobrou informaci o studovaném geneticky přenášeném onemocnění, kterým je autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD). Shrnuje aktuální znalosti o důsledku mutací v genech *PKD1* a *PKD2*, včetně současných znalostí buněčné a molekulární úrovně poznání. Opírá se o výsledky 249 publikovaných prací. Důležitou její částí je kapitola 11, na str. 51 až 52, nazvaná „**Shrnutí, cíle studie**“. Je vlastním zadáním výzkumu, podle názoru oponenta, retrospektivní klinické studie, i když toto není zcela zřetelné. Výzkum je zaměřen na analýzu dvou definovaných skupin jedinců, u kterých bylo diagnostikováno ADPKD v dětském věku. Originalita výzkumu spočívá převážně, i když ne výlučně, na existenci a dostupnosti jedinečného souboru jedinců s výše uvedeným genetickým postižením. Vedle hlavního, zřetelně formulovaného cíle, je pak uveden seznam ještě řady dalších cílů, z nichž některé jsou perspektivní a nemohly být proto splněny. Jsou spíše racionalizací prováděné studie z hlediska možností jejího prospěchu pro jedince s tímto genetickým postižením. Patří do části závěrečné diskuze. Jak uvedu ještě na jiném místě, zde „méně, by bylo více“. Jedná se však o poznámku formální, týkající se přehlednosti této malé, ale důležité, kapitoly.

1. Úvod, formulace zadání studie - tato část začíná na str. 61

Jde o rovněž o důležitou část dizertace, která ne zcela splňuje to co v názvu slibuje.

Lze si domyslet, že zadáním výzkumu byla retrospektivní analýza údajů z chorobopisů 60 pacientů, u kterých byla v dětském věku diagnostikováno ADPKD a s vysokou pravděpodobností byla stanovena přítomnost nějaké mutace buď v genu *PKD1* aneb *PKD2*. Cílem pak bylo porovnání klinicky prokazatelného postižení v době prvního záchytu tohoto onemocnění v závislosti na tom, zda mutací byl postižen gen *PKD1* nebo *PKD2*. Není zřejmé, zda byly použity i klinické údaje z průběhu onemocnění po jeho diagnóze. V případě že ano, pak zda toto období bylo srovnatelné v obou porovnávaných skupinách.

Dr. Fencl je prvním autorem anglicky psaného rukopisu původního sdělení, které obsahuje hlavní výsledky provedeného výzkumu, a který standardním způsobem původní odborné publikace určené mezinárodní odborné veřejnosti podává zprávu o celém tomto výzkumu. Tento rukopis je, dle mého mínění, začleněn do dizertace na nevhodném místě, protože až následně jsou výsledky studie znovu, v rozšířené formě, předloženy v česky psané výsledkové části. Opakování některých výsledků v anglické a pak v české verzi považují za neodůvodněné a z hlediska zveřejňování výsledků za nezvyklé. Rukopis je dílem sedmi autorů, a i když se lze domyslet, co asi Dr. Fencl v studii sám neprováděl (vazebné studie a pokusy o nalezení mutací), není zcela zřetelná jeho vlastní role v prováděné studii, co prováděl samostatně a v čem spočívá jeho tvořivý přínos.

3 Výsledky - tato část začíná na str. 73

Tato, česky psaná část, podrobněji rozvádí to, co bylo již zpracováno v anglicky psaném rukopise. Vložení rukopisu původního článku na konec této výsledkové části by proto bylo vhodnější, ale protože anglicky psaný rukopis referuje o provedeném výzkumu komplexně, tj. včetně metodické části, diskuze ..., bylo by nejvhodnější ho přiložit až na konec dizertace, nejlépe jako Appendix, protože neobsahuje nic nového proti tomu, co je popsáno, podrobněji, v české části dizertace.

Na konci dizertace jsou vloženy dva rukopisy, jeden v anglický a jeden český, u kterých je Dr. Fencel v obou případech prvním autorem. Netýkají se však zadání a cílů dizertační práce a prokazují tak jen další publikační činnost Dr. Fencela. Rozumím tomu, že na klinickém pracovišti je řešeno více problémů a je o nich referováno, a nepochybuji o to, že Dr. Fencel k tomuto paralelnímu výzkumu přispěl významným způsobem, jak vyplývá z autorství. Připojení těchto rukopisů, které se přímo netýkají stanovených výzkumných cílů, které byly vlastním předmětem postgraduálního studia Dr. Fencela, dizertaci zneřehledňuje, a znovu zde proto uvádím, že z pohledu formální podoby dizertačního spisu „méně by bylo více“.

Z vlastní dizertace mi také jednoznačně nevyplývalo, jak výše již uvedeno, kterou část výzkumu prováděl autor dizertace, čím se vlastně zabýval, zda se jednalo jen o retrospektivní analýzu chorobopisných údajů, či zda se jednalo o cílené sledování pacientů zařazených do studie v určitém časovém období. Tyto skutečnosti by měly být ozřejměny nejpozději v průběhu obhajoby.

Hlavní klady dizertace shledávám v zaměření studie na klinicky ranné fáze manifestace genetického postižení vedoucího k tvorbě cyst v ledvinách i jiných orgánech, ve vědecky fundovaném využití a zpracování ojedinělého klinického materiálu, ve velmi informativně zpracované rozsáhlé úvodní části, pečlivosti textu i dokumentace, ve zřetelných výsledcích a jejich zhodnocení. Výzkumná studie, která je obsahem předloženého dizertačního spisu, její metodologie, způsob zpracování, jakož i její začlenění do kontextu současných znalostí představuje hledání nového, tedy tvůrčí vědeckou práci, která je završena významným původním vědeckým sdělením. Doporučuji proto, aby posuzovaná dizertace, přes výše uvedené formální připomínky, byla přijata jako dostačující podklad pro připravovanou obhajobu a završení postgraduálního vědeckého studia jejího autora. Doporučuji také, aby v případě úspěšné obhajoby, byla MUDr. Filipovi Fenclovi udělena vědecká hodnost Ph.D. za jménem.

V Praze dne 12. března 2009

Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc