

Posudek dizertační práce

Název práce: **Imunointervenční terapie nově vzniklého autoimunitně podmíněného diabetu u NOD myši**

Autor: **MUDr. Lenka Vargová**

Studijní program: **Doktorský studijní program v biomedicině**

Studijní obor: **Biologie a patologie buňky**

Téma: Autorka si za téma své dizertační práce zvolila vysoce aktuální problematiku diabetu mellitu 1. typu, který, ačkoliv možná mírně ve stínu současné celosvětové pandemie diabetu 2. typu, představuje neméně závažné onemocnění, významně limitující kvalitu života i délku dožití postižených jedinců. Vzhledem k tomu, že aktuálně používané intervence jsou v nejlepším případě schopné jenom mírně zpomalit progresi nemoci a s přihlédnutím k rostoucí incidenci diabetu 1. typu, je hledání nových terapeutických možností umožňujících zastavit, či v ideálním případě i zvrátit proces autodestrukce pankreatických beta-buněk v dnešní době důležitější než kdy dříve. Imunointervenční strategie snažící se o přímé ovlivnění imunitních dějů vedoucí k autoimunitní inzulitidě představují jeden z nejzajímavějších přístupů k léčbě diabetu 1. typu, i když se jejich očekávaný potenciál z řady důvodů zatím naplnit nepodařilo. Dalším postupem, ke kterému se v poslední době upírá pozornost nejen u pacientů s diabetem 2. typu, je využití inkretinových mimetik, kterých podávání vede v experimentálních podmínkách k proliferaci beta-buněk. Cílem dizertační práce bylo posoudit vliv kombinace obou zmiňovaných přístupů na zpomalení progresse experimentálně navozeného myšního modelu autoimunitního diabetu, což představuje inovativní terapeutickou intervenci, jejíž efekt byl zatím prozkoumán jenom minimálně.

Metodika: Autorka v rámci své práce využila celou řadu sofistikovaných laboratorních metod včetně průtokové cytometrie, imunohistochemie a genové exprese pomocí RT-PCR. Obdobně vysoce pozitivně lze hodnotit i využití intraperitoneálního glukózotolerančního testu. Z metodologického hlediska práce hladce splňuje kritéria kladené na dizertační práci.

Výsledky: I přes inovativní přístup a vhodně formulované hypotézy se ani zkoumané kombinované imunomodulačně-proliferační strategii nepodařilo efektivně zpomalit nebo zvrátit průběh nemoci, což však nijako nesnižuje vědeckou hodnotu a přínos získaných výsledků. V tomto směru by mohla být zajímavá kombinace antithymocytárního globulinu s některým analogem GLP-1 s jejich potentnějším využitím inkretinového efektu v porovnání s inhibicí DPP-4.

Formální stránka: Dizertační práce je členěna obvyklým způsobem na Úvod, Cíle a hypotézy projektu, Materiál a metody, Statistické vyhodnocení, Výsledky zahrnující provedené experimenty (1-4), Diskuzi a Závěr. Přílohy tvoří 2 *in extenso* články publikované v časopisech s impakt faktorem, u

kterých je studentka první autorkou. Po formální stránce splňuje práce všechny náležitosti dizertační práce.

Dizertační práce dle mého názoru plně prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“.

Otázky:

1. Mohlo by časnější podání zkoumaných intervencí (ještě před rozvojem klinicky manifestního diabetu) vést ke zvýšení jejich účinnosti?
2. Je dle názoru autorky 28-denní podávání sitagliptinu dostatečně dlouhou dobou na rozvinutí všech potenciálně pozitivních účinků inhibice DPP-4 nebo by případné prodloužení intervenční doby mohlo zvýšit efektivitu intervence?
3. Mohlo by použití GLP-1 analoga místo DPP-4 inhibitoru zlepšit účinnost zkoumaného postupu?



tabolismu

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK

U nemocnice 1

120 00 Praha 2