

Posudok na habilitačnú prácu RNDr. Petra Heneberga, PhD.: “Pokroky v molekulárnej patológii diabetu”

Diabetes mellitus je pomerne častá choroba, ktorá značne komplikuje život pacientov. Kým kedysi sme rozlišovali iba dva typy diabetu, autoimunitný a diabetes rezistentný na inzulín, dnes s pribúdajúcimi poznatkami v molekulárnej biológii a genetike vidíme, že situácia je ďaleko zložitejšia a že existujú aj iné formy diabetu, ktoré etiopatogenezou a genetickou determináciou sa líšia od prvých dvoch. A práve heterogenite diabetes mellitus sa venuje Dr. P. Heneberg, čo treba osobitne zdôrazniť a pozitívne hodnotiť, lebo o týchto iných formách diabetu až tak veľa informácií nie je ani vo vedeckej literatúre, nehovoriac už o klinickej praxi.

Predložená habilitačná práca Dr. Heneberga nemá štandardnú formu, ide vlastne o súbor 12 vybraných publikácií, ktoré sú jednak prehľadného charakteru na informáciu odbornej verejnosti o heterogenite diabetu, jednak metodického rázu a samozrejme publikácie, v ktorých sa uvádzajú dosiahnuté výsledky. Tie boli uverejnené v kvalitných zahraničných časopisoch so značným IF, od 2,3 až po 6,4, čo už samé o sebe poukazuje na kvalitu publikovaných výsledkov.

Pre posudzovateľa svojej habilitačnej práce Dr. Heneberg zvolil formu komentára, ktorý má 35 strán, vrátane literatúry. Komentár sa skladá zo 5 podstatných častí – úvod do problematiky, ciele práce, materiál a metódy, súhrn výsledkov a záver. V úvode habilitant rozoberá jednotlivé typy diabetu (T1DM, T2DM, LADA, gestačný diabetes a minoritné formy diabetu, známe pod skratkou MODY). V stručnosti podáva ich základnú charakteristiku. Ďalšia časť úvodu sa týka výskytu typických aj novoobjavených autoprotiátok, ktoré sa vyskytujú pri jednotlivých formách diabetu. Napokon posledná časť úvodu sa venuje monogénovým formám diabetu, ktoré sú spôsobené mutáciami v génoch kódujúcich hexokinázy a transkripčné faktory.

Druhá časť komentáru je venovaná cieľom práce. Tie sú podstate úvodom toho, čo jednotlivé publikácie obsahujú, aké informácie či výsledky. Tých cieľov bolo 12, teda toľko koľko je aj publikácií. Sám habilitant tieto ciele zhrnul do troch tematických oblastí – 1., objasnenie mutácií v géne kódujúceho glukokinázu (GCK) a objasnenie mutácií ďalších génov, ktoré spôsobujú monogénové formy diabetes mellitus 2., štúdium prevalencie polymorfizmov v géne PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) a 3., spresnenie výskytu autoprotiátok proti antigénom beta-buniek pankreatických ostrovčiek u pacientov s diabetom, a to nielen autoimunitným. Stanovené ciele vychádzali z poznania

súčasného stavu problematiky a následným vyslovením pracovnej hypotézy a jej dokázania či vyvrátenia. Práve tento prístup hodnotím vysoko pozitívne.

Tretia časť komentára sa týka opisu metodických postupov. Ide o stručný opis jednotlivých metód, ktoré sa potom podrobnejšie uvádzajú v publikovaných článkoch. Ich spektrum je veľké a ide predovšetkým o metódy molekulárnej genetiky, biochemické metódy, metódy určovania autoprotílátok a štatistické metódy. Sú odrazom kolektívneho prístupu k riešeniu daného cieľa ako o tom svedčí značný počet spoluautorov na jednotlivých publikovaných prácach.

Napokon štvrtá časť komentára uvádza výsledky, ktoré sú podrobne uvedené v jednotlivých publikáciách. V stručnosti tie najhlavnejšie možno uviesť nasledovne:

- 1., Objasnili ako mutácie v *GCK*-géne menia kinetiku enzýmov, ktoré kódujú a vyvolávajú diabetes mellitus (GCK-MODY). Zaujímavé je, že podobné mutácie identifikovali aj u pacientov s malignitami.
2. Pri analýze terapeutického efektu sulfonylurey, ktoré sa používajú na liečbu pacientov s HNF1A-MODY a HNF4A-MODY nepotvrdili hypotézu že mutácie v génoch, ktoré tieto typy diabetu podmieňujú, zodpovedajú zmeny v ich farmakokinetike, ako to vyplývalo z myšacieho modelu.
3. Štvrtina pacientov trpiaci na DM typu MODY mala v svojej plazme protílátky GADA, menej časté boli protílátky anti-IA2A a chýbali anti-ZnT. Zaujímavé je aj zistenie, že pacienti, ktorí tvorili autoprotílátky nemali nijakú asociáciu s rizikovými alelami HLA-komplexu, resp. PTPN22-genotypmi.
4. LADA je geneticky podmienená choroba, ale gény, ktoré ju determinujú sa líšia od tých, čo zodpovedajú za vývoj T1DM, resp. T2DM. Konkrétne dokázali, že genetická determinácia T1DM, T2DM a LADA je rozdielna a to v tom, že sa líšia v asociácii s PTNP22-génom – ich SNP bol rozdielny. Ide teda o samostatnú chorobu a nie o hybrid medzi T1DM, T2DM.
5. Nenašli nijakú asociáciu medzi *PTNP22*-polymorfizmom a GADA-protílátkami, čo naznačuje, že fosfatáza, ktorú determinuje sa na tvorbe autoprotílátok nepodieľa.

Na habilitanta mám jedinú otázku. Na základe Vašich výsledkov sa dá LADA považovať sa samostatnú klinickú jednotku. Ako aj sám píšete, túto skutočnosť všetci nezdieľajú, ba aj niektoré medzinárodné organizácie to neuznávajú. Myslíte si, že Vaše výsledky ako aj výsledky iných, ktoré ich podporujú, môžu situáciu zmeniť?

K práci mám nasledovné pripomienky:

- s. 15: Rizikové haplotypy sú napísané nesprávne. DR3, resp. DR4 sú antigény a nie alely; tie sú HLA-DRB1*03, resp. HLA-DRB1*04. Správne teda ide o haplotypy: *DRB1*04, DQB1*03:02* a/alebo *DRB1*03:01, DQB1*02:01*.
- Z kritických pripomienok by so uviedol, že napísaný komentár sa mi čítal veľmi ťažko. Habilitant v snahe odovzdať stranovo primeranú prácu, zvolil veľmi úsporný typ písania – písmo je malé (10), riadkovanie tiež (asi 1,0) a aj uvádzanie poznatkov či údajov je veľmi hutné (stručné). Je síce chvályhodné, že chcel byť čo najstručnejší, ale niekedy to išlo na úkor zrozumiteľnosti textu.
- Z gramatického hľadiska sa mi v práci nepáči používanie pojmu „lačný C-peptid“. V slovenčine používame termín „C-peptid nalačno“; nebolo by to takto lepšie aj v češtine?

Záverom konštatujem, že výsledky, ktoré RNDr. Petr Heneberg, PhD. so svojim spolupracovníkmi dosiahol sú originálne, prispeli k objasneniu heterogénnosti diabetes mellitus. Výsledkami nielenže prispel k vedeckému poznaniu, ale tieto budú mať, resp. niektoré výsledky už aj majú, dopad na klinickú prax. Vychádzajúc z predloženej habilitačnej práce, kvalitných publikácií a dopadu získaných výsledkov na vedecké poznanie a klinickú prax ma oprávňujú odporučiť vedeckej rade PríF UK udeliť mu vedecko-pedagogickú hodnosť „docent“.

Prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.
Imunologický ústav LFUK

Bratislava, 25.04.2019