

**POSUDEK doktorské disertační práce Mgr. Pavliny Čejkové s názvem
Molecular - Genetic Study of Polygenic Diseases with a Special Focus on Diabetes
Mellitus**

Vypracovala: MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D., UK 2.LF a FN Motol

Charakteristika práce a celkové zhodnocení:

Předmětem posudku byla práce s názvem „Molecular - Genetic Study of Polygenic Diseases with a Special Focus on Diabetes Mellitus“. Práce byla realizována na 3. LF UK pod vedením RNDr. Emanuela Žďárského, CSc. a Doc. MUDr. Marie Černé, CSc. Práce je pojata jako komentované originální články (celkem 10) doplněné o teoretický úvod. Práce je vypracována v anglickém jazyce. Mgr. Čejková je prvním autorem třech originálních článků v časopise se známým IF, jedná se o následující periodika: Virchows Archiv (2005, IF 2,224), International Journal of Immunogenetics (2008, IF 1,333 pro rok 2006) a Folia Biologica (2007, IF 0,387 pro rok 2006). Mgr. Čejková se ve své práci zaměřuje na genetické pozadí několika komplexních polygenních chorob – konkrétně na tzv. enteropathy-type T-cell lymfom (ETL; tomu je věnována první publikace v impaktovaném časopise, kde je Mgr. Čejková prvním autorem) a diabetes 1. a 2. typu (T1D resp. T2D, diabetu jsou věnovány další dvě stěžejní publikace kandidátky). V práci ale zmiňuje i další choroby a to systémový lupus, revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu. Studovaný lymfom patří mezi vzácné typy non-Hodgkinovských lymfomů a je zde uváděn jako příklad choroby s neznámým QTL (Quantitative Trait Loci). Diabetes je naopak uváděn jako příklad choroby se známým QTL.

Kritické připomínky:

Studium genetických faktorů vzniku polygenně podmíněných chorob je velice rozsáhlé a složité téma. Mgr. Čejková bezesporu prokazuje ve své práci dobrou orientaci v oboru genetiky. Nicméně by dle mého názoru bylo lepší se soustředit na konkrétní užší vědecký problém. Napsat v cílech práce, že: „The aim of presented work was to contribute to the understanding of molecular mechanisms underlying pathogenesis of several polygenic disorders...“ - je úkol spíše pro velký výzkumný ústav a ne pro konkrétní disertační práci. Přitom ale považuji za velmi zajímavý nápad porovnávat vůči sobě chorobu jako ETL a T1D, kde je určitý překryv genetické susceptibility a navíc určitá koincidence s celiakií. Navíc jedna choroba reprezentuje chorobu se známým QTL a druhá nikoliv. Domnívám se, že toto porovnání by plně stačilo na kvalitní disertační práci. Ostatní autoimunitní choroby (navíc systémového charakteru) vnášejí do práce zbytečný šum a nepřehlednost. I u diabetu by bylo lépe se soustředit na diabetes 1. typu a nezahrnovat ostatní formy diabetu, které navíc mají různé genetické pozadí. Nepřehlednost, ne zcela jasnou prvotní vědeckou koncepci a

zbytečnou robusticitu považují za největší problém předkládané práce. Nejvíce nových informací jsem načerpala z původního článku autorky „Amplification of NOTCH1 and ABL1 gene loci is a frequent aberration in enteropathy-type T-cell lymphoma“. Zde jsem se stručnou, přehlednou a plně dostačující formou dozvěděla i klinickou charakterizaci ETL. Jedná se opravdu o zdařilou práci, která je navíc výsledkem mezinárodní spolupráce s Univerzitou ve Würzburgu a s Vienna General Hospital.

Konkrétní dotazy pro obhajobu:

(Pozn. Vzhledem k tomu, že již bylo publikováno mnoho článků o genetice diabetu – zaměřuji se ve svých dotazech především na tu oblast disertační práce, kterou považuji za velmi původní – a to je ETL.)

- Jaké procento ze studovaných pacientů s ETL mělo zároveň celiakii?
- Je možné tyto pacienty nějak blíže klinicky charakterizovat?
- Byla například nějaká asociace mezi genetickou charakteristikou jedince a klinickými projevy – například by mne zajímal vztah k věku při manifestaci choroby, k odpovědi na léčbu atd.
- Jaké měli tito pacienti HLA genotypy? Byla zde nějaká asociace?
- Jaké procento ze studovaných pacientů s T1D mělo zároveň celiakii?

Formální drobné výhrady:

- U „Figures“ uvádět vždy zdroj (jsou-li to převzaté obrázky) nebo jasně napsat, že jsou autorské. Někde to uvedeno je – například strana 34, někde ne – například strana 47.
- Pokud autorka píše o incidenci choroby – je nutné uvádět údaje i pro naši republiku (strana 40).
- Hlavička tabulky 1 je na jiné straně než vlastní tabulka.

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

V Praze dne 2.6.2008

MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. lékařská fakulta
Pediatrická klinika
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208

