

Posudek disertační práce Mgr. Pavlína Čejkové – Molecular Genetic Study of Polygenic Diseases with Special Focus on Diabetes Mellitus

Disertační práce Mgr. Pavlína Čejkové má celkem 80 stran vlastního textu. Práce je celá napsána kvalitní angličtinou. Součástí jsou dále kopie celkem 10 publikovaných článků. Celkově zahrnují publikační výstupy 9 publikací v časopisech s IF a jeden přehledný český článek. Mgr. Čejková je první autorkou 3 článků (1x ve Virchows Archives, IF 2,3, 1x v Int. J. Immunogenetics, IF 1,3, 1x Folia Biologica, IF 0,39).

Práce se zabývá nepochybně zajímavým a aktuálním tématem polygenní dědičnosti jako determinujícího faktoru vybraných onemocnění. Tématicky je nejvíce prací zaměřeno na úlohu polygenní dědičnosti a vybraných genů při vzniku diabetes mellitus (celkem 6 originálních článků a 1 přehledný článek) především ve vztahu ke změnám inzulínové sekrece. Dále jsou součástí práce články zaměřené na úlohu genetických lokusů NOTCH1 a ABL1 u pacientů s T-lymfomem (1 článek) a úlohu polymorfizmů prolaktinu při revmatických onemocněních. Zde se v obou případech jedná o Letter to editor, z nichž jeden je otištěn v mimořádně kvalitním časopise Ann Rheum Dis (IF 5,5). Zde je Mgr. Čejková 3. autorkou.

Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Z formálního hlediska je práce zpracována vzorně s minimem překlepů či jiných nesrovnalostí. Kvalita anglického jazyka je dobrá.

Z vlastního textu zabírá nejvíce Úvod (celkem 65 stran), což se mi zdá vzhledem k celkové délce textu až příliš mnoho. Relativně dlouhý úvod je samozřejmě do jisté míry nutný vzhledem k velké šíři studovaných onemocnění a skupin pacientů. Z hlediska zpracování nemám k této kapitole zásadnější námitky. Nepochybně dokazuje velmi dobrou orientaci Mgr. Čejkové ve studované problematice.

Cíle práce jsou definovány jasně. Metodika je popsána spíše heslovitě podrobněji je vesměs uvedena v originálních publikacích. Metody jsou jistě velmi moderní a zcela adekvátní.

Ve vlastním textu dizertace pak chybí popis statistického zpracování dat, které je rovněž uvedeno v originálních publikacích. Z hlediska snadnějšího čtení publikace by bylo jistě vhodnější kdyby obojí bylo shrnuto i ve vlastním textu práce, nikoliv pouze v publikacích. Vyhledávání konkrétních metod za stávající podoby práce zabere dosti času.

Nejméně extenzivní částí práce je komentář k originálním pracím. Zabírá celkem pouze 4 strany textu a zahrnuje všech 10 citovaných prací. Je tedy zjevné, že na podrobnější diskusi výsledků zde není tolik prostoru, kolik by si některé výsledky zasloužily. Na druhé straně je potřeba zdůraznit, že nejdůležitější originální zjištění autorky jsou zde diskutovány adekvátně.

Celkově práce zahrnuje velké množství kvalitních výsledků a na PhD dizertaci až nezvykle vysoký počet publikací v časopisech s impact factorem. To lze nepochybně považovat za klad práce. Na druhou stranu je však při celkovém hodnocení práce poněkud komplikované určit, jaký je podíl uchazečky na dosažených výsledcích zejména v publikacích, kde je uvedena jako 4. či 5. spoluautor.

Pro kvalitní dizertační práci by bylo jistě dostatečně podrobněji diskutovat první tři publikace, kde je Mgr. Čejková první autorkou a možná by to celkově dizertační práci i prospělo ve smyslu méně širokého záběru avšak podrobnějšího zaměření na problematiku studovanou převážně uchazečkou. Poněkud méně extenzivní diskusi a možná příliš široký tématický záběr tak lze považovat za dva poněkud slabší body jinak celkově velmi kvalitní práce.

K práci mám dále následující dotazy:

1. V souvislosti s nálezem možné úlohy prolaktinu při vzniku SLE resp. psoriatické artritidy se nabízí i jeho možné modulační úlohu při vzniku subklinického zánětu u pacientů s obezitou, DM 2. typu či aterosklerózou. Existují informace o možném podílu prolaktinu na indukci například inzulínové rezistence či ovlivnění subklinického zánětu u těchto pacientů?
2. NFκB a IκB jsou v současné době velmi intenzivně diskutovány také u pacientů s DM 2. typu a jejich terapeutické ovlivnění se zdá mít pozitivní metabolické účinky. V této souvislosti by mě zajímalo nakolik exprese mRNA pro uvedené faktory v monocytech koreluje podle dostupných informací s expresí těchto faktorů v jiných inzulín-senzitivních tkáních (svalové, jaterní, tukové) a nakolik je případně tato tkáňová aktivita ovlivněna studovanými polymorfizmy. Korelovala exprese NFκB a IκB v monocytech v autorčině studii u diabetiků s ukazateli systémového zánětu (např. CRP, počtem leukocytů či cirkulujícím hladinami prozánětlivých cytokinů)?

Celkové hodnocení:

Z formálního i obsahového hlediska jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity velmi kvalitní a moderní metody, úvod i komentář k originálním pracím dokazují dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Práce je navíc převážně založena na mezioborové a mezinárodní spolupráci, což je rovněž mimořádně cenné.

I přes výše uvedené drobné výhrady hodnotím celkově práci Mgr. Čejkové jako vynikající příklad kvalitní aplikace genetického výzkumu v klinické medicíně. Z hlediska publikační aktivity i ostatních náležitostí práce splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím podkladě udělení titulu PhD.

V Praze 15.6.2008.

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

