

Posudek na disertační práci ing. D. Pintérové
„Molecular aspects of genetic predisposition to type 2 diabetes mellitus and its
monogenic forms“.

Disertační práce se zabývá analýzou genetické determinace diabetu mellitus v české populaci.

Předložená práce má víceméně klasické rozložení, dostatečný rozsah a nemá žádné formální nedostatky. Aplikantka doložila publikování výsledků v celkem čtyřech článcích v časopisech s impakt faktorem, přičemž je dvakrát první autorem publikace.

K práci mám tyto připomínky

- 1/ Je zde poměrná nerovnováha mezi úvodem a ostatními částmi práce, kdy literární úvod je suverénně nejrozsáhlejší a podstatně delší než všechny ostatní části dohromady.
- 2/ Výsledky publikované v prvním článku (Folia Biologica 2004) byly získány na relativně nízkých počtech (navíc s naprosto minimálními charakteristikami souborů) a jako takové by měli být hodnoceny a interpretovány velice opatrně.
- 3/ Nově objevené mutace jsou v práci potvrzovány resekvenováním, byť za použití jiných primerů. Ideálně by měla být použita jiná metoda (SSCP, PCR-RFLP,...)
- 4/ Chybí mi rozsáhlejší souhrnná analýza/diskuze publikovaných výsledků - v práci jsou de fakto „jen“ shrnuty již publikované výsledky bez dalších komentářů.

Dotazy k obhajobě

- 1/ Některé publikace jsou výsledkem mezinárodní spolupráce. Můžete upřesnit, co přesně bylo analyzováno zde a co v zahraničí? Vznikly výsledky během pobytu na zahraničním pracovišti?
- 2/ Správně bylo uvedeno, že v současnosti jsou de facto tři geny jednoznačně spojené s DM. Proč byl z těchto tří genů na české populaci analyzován pouze jeden, když ostatní dva jsou rovněž známy delší dobu?
- 3/ V disertaci je zmíněno, že nové mutace spojené s MODY nebyly nalezeny u kontrolního souboru, v publikaci k tématu jsem tuto informaci nenašel, bylo to doděláváno dodatečně?
- 4/ Publikace v Human Immunology - v tabulce 3 je nevídaná variabilita NFKB1 alel A9. Podobně je velká variabilita (téměř všech alel) mezi dospělými a dětmi se stejnou diagnózou - T1DM. Jaké pro to máte vysvětlení? Bud' se

jedná o chybu v tabulce (alespoň co se týká alely A9?), nebo je třeba veškeré závěry vnímat velmi opatrně.

- 5/ Domníváte se, že současné znalosti o polygenní determinaci DM jsou dostatečně přesvědčivé, aby mohly být použity pro predikci a v případě monogenních forem pro individualizaci terapie?

Celkově hodnotím předloženou práci jako dobrou a doporučuji udělení titulu PhD.

Vypracoval dne 11. 11. 2009 ing. J. Hubáček, CSc., Institut klinické a experimentální medicíny