



Věc: Oponentský posudek na diplomovou práci Bc. Ivety Procházkové

"Genetická determinace diabetu druhého typu, analýza vybraných genů - THADA, MAEA, JAZF1 a ARAP1"

Předložená diplomová práce o rozsahu 78 stran je členěna do obvyklých kapitol a její součástí je příloha obsahující reprint posterového sdělení výsledků práce na tuzemském kongresu v r. 2017.

Na předložené práci oceňuji zejména stručný ale přehledný úvod do problematiky diabetu. Nicméně vzhledem k zaměření práce na studium genetických faktorů predisponujících k diabetu bych očekávala konzistentnější shrnutí dosavadních poznatků (navíc jsou k dispozici excelentní přehledové články nejen o GWAS u T2DM a intermediárních fenotypů ale i o funkční interpretaci prokázaných asociací). Vzhledem k profesnímu zaměření studentky bych rovněž ocenila přehled metod genetické epidemiologie využívaných při studiu komplexních nemocí jakým T2DM bezpochyby je. Vytyčení cílů diplomové práce je tudíž v takto strohém kontextu poněkud neukotvené. Experimentální práce má charakter asociační studie čtyř kandidátních genů (dříve ale identifikovaných hypothesis-free přístupem), cíle práce a hypotéza jsou jasně definovány. Rozsah vlastní práce diplomantky není jasně deklarován, předpokládám, že sama provedla veškeré genotypizace a snad i statistické vyhodnocení. V práci je minimum překlepů či gramatických chyb, místy jsou voleny poněkud nevhodné termíny či zjednodušení, ale celkově je práce čtivá. V textu níže uvádím své konkrétní výhrady a podněty k předloženému textu, nicméně nechci, aby kritický text upozadil můj celkově pozitivní dojem z předložené práce. Věřím, že může posloužit autorce jako užitečná zpětná vazba.

V **úvodní části** chybí jednoznačná reference na konkrétní práci, jejíž replikaci se diplomová práce zabývá a odůvodnění, proč právě britská populace byla vybrána jako referenční pro studii českou. Toto je sice později uvedeno v závěru, ale čtenář je až do té doby ponechán na rozpacích co se týče příp. genetické/fenotypové relevance dvou zmíněných populací.

Metodologická část je dodatečně obsáhlá v oblasti popisu molekulárně biologických metod, bohužel popis souboru pacientů je extrémně lakonický. Mimo počtu pacientů nejsou prakticky vůbec uvedeny relevantní parametry jako trvání diabetu a jeho kompenzace (přitom autorka srovnává výskyt komplikací!), modalita léčby (opět jako sledovaný parametr) aj. Není zmínka o etické stránce studií. Závažný fakt, že kontrolní slupina je v průměru podstatně mladší, je sice uveden, ale dále vůbec nediskutován a nezohledněn v interpretaci výsledků!!! V popisu

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika
T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.



statistické metodologie se autorka dopouští výrazných nepřesností v interpretaci „odds ratio“. Není uvedena u genetických asociačních studií standardně vyžadovaná power analýza.


Prezentace **výsledků** spočívá v popisu frekvencí genotypů a alel (při splnění podmínek HWE), výpočtu OR a intervalů spolehlivosti, ale ne ve formálním otestování asociace (chi-kvadrát resp. Fisher exact např.). Je sice zřejmé, že při replikaci GWAS identifikovaných SNPs v malém souboru pacientů lze výsledek předjímat, nicméně izolované stanovení OR je problematické. Při srovnání diabetiků podle výskytu komplikací či modality léčby (režimová opatření vs. farmakoterapie) není jasné, jak velké soubory se srovnávají a jak byly fenotypy definovány!

Diskuze a **závěr** shrnují nalezené výsledky a bohužel se dopouští tradičního nešvaru „asociačních“ studií, tedy kauzální inference z výsledků získaných v retrospektivní studii. O rizicích (absolutních ale i relativních) v pravém slova smyslu nelze v tomto designu hovořit. Rovněž praktická interpretace a klinický potenciál „genetického skóre“ není zmíněn. Obecná úvaha o klinické využitelnosti dosavadních znalostí o genetice T2DM by si jistě zasloužila krátkou pasáž v období intenzivních snah o stratifikaci pacientů a nástupu „precision medicine“ paradigmatu.

Tyto výše uvedené kritické připomínky, jak již bylo řečeno, nemění můj celkově kladný dojem z diplomové práce, ráda bych, aby je diplomantka považovala za konstruktivní snahu vyhnout se zásadním chybám v budoucnosti (např. při přípravě rukopisů publikací). Dle mého názoru práce splňuje požadavky na diplomovou práci a doporučuji ji k obhajobě.

Návrh hodnocení: **Dobře**

V Brně dně 24. 5. 2017



Prof. MUDr. Kateřina Kaňková, PhD
Ústav patologické fyziologie LF MU
UKB Kamenice 5 - bud. A18/308
625 00 Brno
tel: 549 494 525
fax: 549 494 340
e-mail: kankov@med.muni.cz