

Posudek disertační práce Mgr. Michaely Krupkové: Funkčně genomická a farmakogenomická analýza aspektů metabolického syndromu

Disertační práce Mgr. Michaely Krupkové má celkem 103 stran vlastního textu včetně citací. Součástí jsou dále kopie celkem 5 publikovaných článků a 1 odeslaného článku (v recenzním řízení). Celkově zahrnují tedy publikační výstupy 5 prací (Pharmacogenomics, IF 3,587; Neuro Endocr Lett, IF 0,932, Am J Hypertens IF 3,665; Lipids Health Dis IF 2,015 a Heredity IF 4,110) a jednu práci v recenzním řízení (PLoS ONE). Mgr. Krupková je první autorkou 4 prací, a druhou, respektive 5. spoluautorkou u dvou prací. Práce se zabývá nepochybně zajímavým a velmi aktuálním tématem farmakogenomiky ve vztahu k působení kyselin all-trans retinové a ondasetronu a dalších látek u kongenních potkaních kmenů. Jde o problematiku zcela zásadní, které zatím v klinické praxi není věnována dostatečná pozornost. Přitom je známo, že účinnost farmakoterapie je u fenotypicky podobných pacientů velmi rozdílná, což může být důsledkem právě farmakogenomických rozdílů. V blízké budoucnosti bude stanovení farmakogenomického profilu nepochybně stále více používáno nejen u léčby onkologické, ale také u léčby jiných typů onemocnění včetně arteriální hypertenze a diabetes mellitus.

Celkově je práce zpracována přehledně, orientace v textu je snadná a logická. Formálně je práce zpracována kvalitně z hlediska překlepů či jiných nesrovnalostí. Vytknout snad lze pouze poněkud menší kvalitu kopií některých publikací, které jsou v přílohách (zejména článku Krupková et al, Pharmacogenomics 2009).

Z obsahového hlediska jinak není části Úvod mnoho co vytknout. Tato část dokazuje velmi dobrou orientaci autorky ve studované problematice. Jedinou drobnou výtkou by snad mohla být nižší kvalita obrázku na straně 20, to je však z hlediska celkového vyznění jistě nepodstatná maličkost a občasné byť nečetné překlepy (například „asociačí“ namísto asociační na straně 23). Jinak je zejména popis metod zkoumání genetické složky metabolického syndromu napsán skutečně velmi hezkým srozumitelným způsobem, který by si možná zasloužil i napsání samostatného přehledného článku pro české čtenáře).

Cíle práce jsou přehledně definovány, hypotézy by si možná zasloužily poněkud podrobnější popis. Podrobněji jsou pak ale rozebrány v komentářích k jednotlivým pracím. Metodická část je zpracována podrobně a přehledně. Šíře i kvalita použitých metodik je excelentní a celkově jí hodnotím pozitivně. K této části nemám námitky ani připomínky. Rovněž výsledky, diskuse a závěry práce jsou zpracovány dobře a adekvátně. Za velmi důležitou součást práce považuji sekci „Limity a omezení jednotlivých projektů“, která velmi dobře definuje, možné faktory ovlivňující výsledky studií. Toto myslím nebývá v českých disertačních pracích časté a svědčí to pro skutečně kvalitní a komplexní vědecký přístup k problematice.

K práci mám dále následující dotazy:

1. Za zajímavý nález považuji zhoršenou glukózovou toleranci u kmene SHR-Lx oproti kmeni SHR po léčbě retinovou kyselinou. Mohla by autorka popsat blíže mechanismus těchto rozdílů? Zdá se, že koncentrace TGL v játrech jsou spíše

opačným směrem než by se podle výsledků dalo očekávat. Lišily se uvedené kmeny například v příjmu potravy či fyzické aktivitě?

2. V souvislosti s prací Krupková et al odeslanou do PLoS ONE by mě zajímalo, zda existují již i klinická data ve vztahu ke genetické predispozici vzniku vystupňované hyperlipidémie při léčbě agonisty kyseliny retinové. Byly u lidí popsány nějaké polymorfizmy či jiné změny genů, které autorka identifikovala ve své práci ve vztahu k dyslipidémii, ať již indukované kyselinou retinovou či spontánně vzniklé?

Celkově práce zahrnuje řadu kvalitních výsledků a na PhD disertaci nadprůměrný počet publikací v kvalitních zahraničních časopisech. Ve většině prací je disertantka první autorkou, což svědčí pro její významný podíl na publikovaných výsledcích.

Celkové hodnocení:

Jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou z dlouhodobějšího pohledu i s potenciální klinickou využitelností. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity velmi kvalitní a moderní metody, Úvod i další části práce dokazují dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Drobné výhrady uvedené výše nikterak nesnižují vysokou vědeckou hodnotu předložené práce a fakt, že autorka prokázala své schopnosti samostatného provádění vědeckých studií, vyhodnocení dat i jejich publikace.

I přes výše uvedené drobné výhrady hodnotím celkově práci MUDr. Krupková jako výborný příklad kvalitního experimentálního výzkumu s potenciálem využití zjištěných poznatků v klinické praxi. Z hlediska publikační aktivity i ostatních náležitostí práce jednoznačně splňuje všechny zákonné podmínky a doporučuji na jejím podkladě po úspěšné obhajobě udělení titulu PhD.

V Praze 10.9.2014.

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

