



## 2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITA KARLOVA

### INTERNÍ KLINIKA

2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Posudek disertační práce

**Název práce: Výskyt specifických ostrůvkových autoprotilátek u pacientů s *HNF1A*-MODY a *HNF4A*-MODY**

**Autor práce: MUDr. Jana Urbanová**

Školitel: Prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

OR: Fyziologie a patofyziologie člověka

### POSUDEK

Práce je napsána srozumitelně, formální úprava práce je v pořádku. Vlastní práci tvoří 102 stran textu, dále následují přílohy, a to včetně publikací autorky, které se přímo vztahují k tématu práce.

**Vyjádření se k aktuálnosti řešeného tématu:** Jedná se o aktuální téma vzhledem k tomu, že evidentně, přes veškeré medicínské pokroky posledních let, ne vždy je jednoduché správně zařadit zjištěný diabetes. S ohledem na volbu léčby je však toto velmi důležité. Do roku 1974 se navíc vůbec nevědělo, že určité formy diabetu mohou být monogenně dědičné. Ani dnes nejsme například schopni zcela přesně říci, kolik pacientů trpí ve skutečnosti monogenním diabetem, protože stále ještě mnozí budou vedeni jako pacienti s jiným typem diabetu. Pozitivní rodinná anamnéza (i ve třech generacích po sobě) může být i v případě pacienta s diabetem 1. či 2. typu, a naopak negativní rodinná anamnéza monogenní diabetes nevyklučuje, protože se může jednat o de novo mutaci. Byla snaha charakterizovat osobu suspektní z monogenního diabetu pomocí pozitivní rodinné anamnézy a dalších charakteristik. Zde se jednalo o nepřítomnost ketoacidózy a negativitu s diabetem asociovaných protilátek. Předkládaná práce poukazuje, že ani toto ale nelze chápat jako pravidlo, z kterého neexistuje výjimka. Což je jednak odvážné, ale především cenné.

**Vyjádření se k použitým metodám a postupům:** Byly použity molekulárně-genetické a biochemické techniky. Do studie bylo zařazeno 28 pacientů s monogenním diabetem, jednalo se o 13 osob s *HNF1A*-diabetem, v 5 případech byla nalezena mutace v *HNF4A* genu a u deseti pacientů byl potvrzen GCK-diabetes. Detailně jsou v předložené práci vysvětleny i použité statistické metody. Senzitivita a specificita stanovovaných autoprotilátek byla validována na kohortách osob bez diagnózy diabetu a na pacientech mající autoimunitně podmíněný diabetes. **Design studie hodnotím tedy pozitivně.**

**Vyjádření se k výsledkům:** Pozitivita s diabetem asociovaných protilátek byla přítomna

u čtvrtiny vyšetřených pacientů s monogenním diabetem, jen v jednom případě se jednalo o osobu s GCK-diabetem. Výskyt autoprotilátek nekoreloval s HLA genotypem, který byl u těchto pacientů rovněž dourčen. Zajímavé zjištění představuje pokles protilátkové exprese při zlepšení kompenzace diabetu.

### **Závěrečné vyjádření oponenta:**

V přímé souvislosti s prací jsou uvedeny dva články v prestižním imunologickém, resp. diabetologickém časopise s IF (2.403 resp. IF 3.241), kde je MUDr. Urbanová první autorkou. MUDr. Urbanová je navíc první autorkou, resp. spoluautorkou dalších dvou článků publikovaných v časopise majícím IF. Tím je jasně dokázána vědecká způsobilost uchazeče.

Celkově se jedná o kvalitní práci, která přináší nové poznatky stran monogenního diabetu. Na základě výsledků v práci obsažených je zřejmé, že protilátková pozitivita není výlučným atributem diabetu 1. typu. Je to navíc logické vzhledem k tomu, že více zatížené beta buňky v případě monogenního diabetu (ale i diabetu 2. typu) jsou jistě pro imunitní systém více nápadné. Hypotézu exprese protilátek u jednotlivých typů diabetu navíc MUDr. Urbanová velmi pěkně graficky shrnula v příloze své dizertační práce.

Jednoznačně doporučuji, aby byl MUDr. Urbanové udělen titul Ph.D.

### **Otázky:**

1. Zabýval se někdo ve světě vyšetřením dalších s diabetem asociovaných autoprotilátek u pacientů s monogenním diabetem? Konkrétně mám na mysli protilátky proti ZnT8.
2. Zabýval se někdo ve světě vyšetřením buněčné imunity u pacientů s monogenním diabetem? Konkrétně mám na mysli přítomnost autoreaktivních T lymfocytů.
3. Vyskytovaly se u vyšetřovaných pacientů s monogenním diabetem další autoimunitní choroby?
4. Bylo by možné vysvětlit regionálně vyšší výskyt autoprotilátek u pacientů s monogenním diabetem (Čechy, Německo, Rakousko) – vztahem k určité „regionálně“ specifické mutaci?

V Praze dne 9.11. 2017



Prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.  
Interní klinika UK 2.LF a FN v Motole  
katerina.stechova@fnmotol.cz  
+420 224 434 014, +420 602 194 803

Univerzita Karlova  
2. lékařská fakulta  
Interní klinika  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208