

Oponentský posudek na disertační práci

MUDr. Lukáše Plachého

„Stanovení genetické příčiny malého vzrůstu jako cesta k pochopení patofyziologických mechanismů ovlivňujících růst člověka“

Disertační práce byla vypracována na Pediatrické klinice Lékařské fakulty University Karlovy a Fakultní nemocnice Motol pod vedením doc. MUDr. Štěpánky Průhové, PhD..

Práce není rozsáhlá, ale předkládá ve velmi komprimované a přitom srozumitelné formě kompletní pohled na patofyziologii malého vzrůstu.

Téma bylo velmi dobře zvoleno. MUDr. Plachý se zaměřil na problematiku dětí s familiárně malým vzrůstem (FSS). U této velmi dobře klinicky definované skupiny pacientů si stanovil hypotézu identifikace možné **monogenní příčiny** růstové poruchy. Využil mimo základního genetického vyšetření i metody sekvenování nové generace (NGS). Jde o vůbec první větší studii, která se etiopatogenezi dědičné růstové poruchy zabývala.

Po úvodní obecné kapitole obsahující podrobné teoretické podklady vycházející ze současného písemnictví a vlastních zkušeností MUDr. Plachého, jsou uvedeny výsledky výzkumu doktoranda, které jsou předmětem předkládané disertace.

Probandi pocházeli z databáze pacientů léčených růstovým hormonem (GH) na Pediatrické klinice FN Motol. V rámci početné skupiny 747 pacientů bylo do studie zahrnuto 98 jedinců, kteří splňovali kritéria FSS a podepsali informovaný souhlas. Doktorand sám organizoval komplexní klinické, antropologické i molekulárně-genetické vyšetření pacientů, osobně zpracovával získaná data a statisticky zpracovával a vyhodnocoval výsledky studie. V rámci projektu byl sestaven panel 398 genů, které ovlivňují tělesný růst (jejich seznam je součástí disertační práce).

Hlavní vědeckou hypotézu úlohy jediného genu v patogenezi FSS zodpověděla metoda NGS: u 41% probandů byla nalezena patogenní genová varianta. Její konkrétní typ a fenotyp jednotlivých dětí uvádí obsáhlá tabulka. Výsledky prokázaly, že zásadní roli v etiopatogenezi dědičného malého vzrůstu hrají primární poruchy růstové ploténky, které byly v minulosti zákonitě spojovány s dysproporcionálním malým vzrůstem ev. dalšími známkami kostní dysplázie (tzv syndromický malý vzrůst). K identifikaci vhodných jedinců většinou překvapivě s nevýrazným fenotypem (jak prokázalo klinické vyšetření probandů) indikovaných k poměrně složitému genetickému vyšetření by měly sloužit **prediktivní faktory**, což jsou (podle statistického hodnocení výsledků) kostní zralost a výška rodičů. Použitím těchto prediktorů by záchytnost monogenní příčiny v rámci sledované kohorty stoupla ze 41 na 78%.

Vedlejší vědeckou hypotézou bylo retrospektivní hodnocení účinku GH u pacientů s monogenní příčinou FSS (defekt v *SHOX* genu, porucha kolagenu růstové ploténky a porucha receptoru pro natriuretický peptid), kteří současně splňovali i jednu ze současných platných indikací k podávání GH: intrauterinní růstovou retardaci (IUGR/SGA) nebo deficit růstového hormonu, a mohli být GH léčeni. Po 3 letech léčby došlo u všech pacientů k urychlení růstové rychlosti a k významné změně v tělesné výšce bez statisticky významného rozdílu mezi jednotlivými skupinami.

O unikátnosti a významu předkládané práce svědčí i rozsáhlá publikační činnost. Podkladem dizertace jsou čtyři publikace (příloha 3), u nichž je MUDr. Plachý prvním autorem. Tři z nich byly uveřejněny v *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, nejprestižnějším časopise v oboru endokrinologie (1.kvartil). Za publikaci z r. 2019 **High Prevalence of Growth Plate Variants in Children with Familial Short Stature Treated with GH** se stal doktorand vítězem soutěže o nejlepší publikaci v zahraničním písemnictví z oboru dětské endokrinologie udělenou na DDE 2020.

Předkládaná dizertační práce splnila své cíle. Jejím výstupem jsou důležité závěry pro praxi, které jsou určeny nejen endokrinologům, genetikům, ale také lékařům prvního kontaktu, kteří mají děti s FSS v pediatrické péči.

Při celkovém hodnocení práce MUDr. Lukáše Plachého oceňuji nový pohled na problematiku regulace tělesného růstu a jeho samostatnou práci při vyšetřování poměrně početných souborů pacientů a také originalitu při volbě hypotéz (tato témata nebyla doposud zpracována ani publikována).

Za velmi přínosné považuji:

1. Využití prediktivních klinických dat ke zlepšení efektivity při pátrání po monogenních příčinách proporcionální formy FSS. U většiny pacientů šlo totiž o nesyndromickou poruchu tělesného růstu s nenápadným fenotypem (bez zjevné dysproporcionality, bez dalších známek kostních dysplázií nebo přidružených vad, které by iniciovaly indikaci ke genetickému vyšetření).
2. Přehodnocení postulátu, že malí rodiče mají zákonitě malé děti, jejichž tělesnou výšku nemůžeme žádným způsobem ovlivnit (viz vedlejší vědecká hypotéza). Toto bylo již v minulosti částečně zpochybněno výsledky včasné léčby GH u dětí s defektem v *SHOX* genu.

(Drobné připomínky:

1. U citací by bylo vhodné uvést originálního autora a ne až publikaci, která na jeho práci navazuje (např. *SHOX* gen poprvé mapoval Rao v r. 1997 – str. 29).
2. V tabulce 9 je u hodnot rozptylu uvedeno anglické „to“ místo „až“. Jinak je práce napsána výbornou češtinou, bez jakýchkoliv gramatických chyb!)

K autorovi mám následující dotazy:

1. Mezi dětmi s intrauterinní růstovou retardací (IUGR/SGA) a následným postnatálním růstovým selháním, je hodně jedinců, jejich rodiče (především matky) jsou malého vzrůstu a často se oni sami se narodili na svůj gestační věk menší. Ve vyšetřovaném souboru byla u většiny pacientů anamnéza IUGR/SGA zaznamenána a byli kvůli ní léčeni růstovým hormonem. Nemohl by to být jeden z prediktivních faktorů monogenně podmíněné FSS?
2. Na základě získaných dat se nabízí otázka, jak se změní algoritmus vyšetření u dětí s proporcionální FSS.

Předkládaná disertační práce MUDr. Lukáše Plachého splňuje všechna kritéria pro její úspěšné obhájení a udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Šlo o jednu z nejlepších disertačních prací, kterou jsem měla možnost posuzovat.

V Olomouci 10. srpna 2021

doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.