

Oponentský posudek disertační práce

Autor: MUDr. Lukáš Plachý

Univerzita Karlova
2. Lékařská fakulta
Pediatrická klinika FN Motol

Název práce: *Stanovení genetické příčiny malého vzrůstu jako cesta k pochopení patofyziologických mechanismů ovlivňujících růst člověka*

1. Základní charakteristika a cíle disertační práce

Předložená disertační práce *Stanovení genetické příčiny malého vzrůstu jako cesta k pochopení patofyziologických mechanismů ovlivňujících růst člověka* byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na *Pediatrické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy*.

Disertační práce má 79 stran, které obsahují standardní strukturu disertačních prací. Práce obsahuje v obecném úvodu 7 obrázků a 6 tabulek; v experimentální části 2 obrázky, 4 tabulky a 8 grafů. V seznamu literatury je uvedeno 96 citací, dalších 13 je v seznamu vlastních publikací, z nich 4 publikace jsou podkladem dizertace (3 s vysokým IF) a 9 s částečným vztahem nebo bez vztahu k tématu disertace (3 s IF).

Práce vznikla za podpory grantů *AZV-číslo grantu 16-31211A a NV18-07-00283; GAUK-číslo grantu 976718*.

Grafická a formální stránka je velmi dobrá a nelze jí nic zásadního vytknout. Zcela odpovídá současným kritériím a požadavkům pro vědeckou práci a kandidátskou disertační práci.

Cílem předkládané práce MUDr. Lukáše Plachého bylo pomocí genetických metod včetně metod sekvenování nové generace objasnit na genetické a patofyziologické úrovni příčinu růstové poruchy u skupiny dětí s familiárně malým vzrůstem léčených růstovým hormonem z různých indikací na *Pediatrické klinice FN Motol*. U vybraných skupin genetických diagnóz pak podrobně popsat fenotyp a odpověď na léčbu růstovým hormonem.

Řešená problematika je z odborného hlediska v současné době velmi aktuální a její snahou bylo přinést nové poznatky a fakta v oblasti genetických příčin familiárně malého vzrůstu. Tato studie je první prací, která se komplexně zabývá etiopatogenezí familiárně malého vzrůstu. Práce je tedy v tomto směru průlomová.

1. Poznámky a připomínky k disertační práci

Téma práce, její cíle, zpracování a výsledky lze považovat z řady hledisek za průlomové, s dopadem do klinické praxe.

Na unikátní kohortě rodin s familiárně malým vzrůstem (FSS) byl poprvé numericky definován pojem FSS s jednoznačným vymezením výšky dítěte a výšky menšího z jeho rodičů.

Pomocí metod sekvenování nové generace byla nalezena monogenní příčina FSS u 41% těchto rodin, s objasněním etiopatogeneze jejich růstové poruchy, což má, kromě vědeckého dopadu, význam pro jejich další generace. Některé z těchto dětí byly dosud léčeny růstovým hormonem z indikace idiopatického deficitu růstového hormonu. V tomto směru se práce také dotkla otázky současných diagnostických kritérií deficitu růstového hormonu.

Práce ukázala, že zásadním patofyziologickým mechanismem vedoucím k FSS je primární porucha struktury nebo funkce růstové ploténky (nalezena u 32/40 rodin).

Práce dále vymezila vhodné klinické prediktory možné monogenní příčiny FSS (míra opoždění kostního věku dítěte a tíže růstové poruchy menšího z rodičů).

Ve skupině dětí s monogenní příčinou FSS byly sestaveny tři geneticky homogenní podskupiny dětí s FSS (jedinci s poruchou kolagenu růstové ploténky, jedinci s deficitem SHOX proteinu a jedinci s porušenou funkcí receptoru pro natriuretický peptid typu C), u nichž byl podrobně popsán fenotyp a odpověď na léčbu růstovým hormonem. Práce nově potvrdila, že jedinci s poruchou kolagenu mohou mít nesyndromickou poruchu růstu a přispívají tak k malé výšce v běžné populaci. Práce dále přinesla první informace o efektu léčby růstovým hormonem u jedinců s kolagenopatiemi a s poruchou funkce receptoru pro natriuretický peptid typu C. Efekt léčby růstovým hormonem byl u obou skupin v horizontu 3 let hodnocen jako dobrý, srovnatelný s příznivým efektem léčby u jedinců s deficitem SHOX proteinu, kde efekt léčby známe.

Materiál, definice pojmů, metody, statistická analýza a výsledky jsou velmi dobře a přehledně zpracovány a dobře formulovány. Diskuse je velmi pečlivě zpracována a jasně diskutuje získané výsledky ve srovnání s literárním údaji a ukazuje na hluboké znalosti studované problematiky.

Otázky oponenta:

1.

Jaké jsou další vědecko výzkumné záměry a cíle z hlediska dalšího rozpracování tematiky na základě získaných výsledků a závěrů práce? Budete nebo již provádíte rutinně na Vašem pracovišti rozšířené genetické vyšetření u dětí s FSS?

2.

Z práce vyplývají další potenciální indikace k léčbě růstovým hormonem. Neuvažujete o rozšíření studie na děti splňující Vámi vymezená kritéria FSS, které jsou léčeny růstovým hormonem v ostatních centrech pro léčbu růstovým hormonem v ČR?

2. Souhrn

Cíle disertační práce byly splněny v plném rozsahu a předložené disertační práci není co vytknout. Disertační práce odráží mnohaletý cílený a komplexní zájem, klinickou a vědecko-výzkumnou aktivitu MUDr. Lukáše Plachého v oboru dětského lékařství a dětské endokrinologie. V předkládané práci MUDr. Lukáš Plachý prokázal vynikající schopnost vědecko-výzkumné práce, potvrzuje svůj potenciál pro budoucí výzkumnou práci a nelze než pográtulovat k prezentovaným výsledkům a závěrům.

3. Závěr

MUDr. Lukáš Plachý splnil všechny základní cíle formulované v disertační práci. Předkládaná práce je na velmi vysoké úrovni, v několika směrech je průlomová a jednoznačně ji doporučuji k obhajobě před komisí pro obhajoby disertačních prací.

V Plzni dne 24. 8. 2021

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň