



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Kristýny Zárubové

V předložené disertační práci nazvané „Biochemické prediktory selhání terapie u dětských pacientů s IBD“ se autorka věnuje charakterizaci vybraných laboratorních parametrů včetně kritického zhodnocení jejich výpovědní hodnoty v predikci rozvoje IBD. V rámci své práce se autorka dále zaměřuje na využití laboratorních charakteristik pro predikci rizika relapsů u pacientů s CD. Řešené téma se věnuje aktuální problematice a lze očekávat, že se stále rostoucí incidencí CD u dětských pacientů se bude zvyšovat potřeba hledání vhodných znaků poukazujících jak na zvýšené riziko vzniku IBD (CD) tak i zvýšené riziko následných relapsů po chirurgické resekci nejvíce zasažené části střeva.

Závěrečná práce je psaná v českém jazyce a má standardní členění na úvod (úvod do problematiky), cíle práce a pracovní hypotézy, použité metodické postupy, výsledky, další projekty, kterým se autorka věnovala (což je nadstandardní), diskuzi a závěr. Práce je přehledná, čitelná, bohužel se autorka nevyhnula gramatickým chybám, které nijak nesnižují srozumitelnost práce. Velmi oceňuji přehledně zpracovanou úvodní kapitolku, kde autorka uvádí používané znaky pro predikci IBD a rozlišení mezi CD a UC včetně jejich výhod a možných nevýhod při klinickém hodnocení onemocnění a rozhodování o následné léčbě.

Vytčené cíle disertační práce byly velmi ambiciózní a zaměřují se na identifikaci znaků predikujících zvýšené riziko relapsu a CD u dětských pacientů po ileocekální resekci. Autorka se zejména zaměřuje na zhodnocení prediktivní hodnoty CRP, albuminu, fekálního kalprotektinu a počtu buněk tvořících kalprotektin jako možných časných znaků poukazujících na zvýšené riziko relapsu.

Ke splnění vytčených cílů zvolila autorka adekvátní metodické postupy. Pro větší přehlednost v kapitole výsledky bych doporučoval u grafů používat zavedené způsoby dokumentující statisticky signifikantní výsledky (např. u obrázku 4.2). Proč ve výsledcích hlavních dvou projektů práce nejsou uvedeny všechny sledované hodnoty uvedené v cílech práce (např. korelace CRP s rizikem relapsu chybí)? Rovněž bych doporučoval přiložit stěžejní autorčiny publikace shrnující její výsledky do oddílu přílohy vlastní disertační práce.

Musím s potěšením konstatovat, že vytčené cíle práce byly splněny a byly získány kvalitní původní výsledky, které byly publikovány v prestižních mezinárodních časopisech s impaktovým faktorem. Autorka je členkou autorského kolektivu čtrnácti původních prací publikovaných

v mezinárodních recenzovaných časopisech s impaktovým faktorem (z toho dvakrát první autorka), dále autorka publikovala čtyři články v českých recenzovaných časopisech a dva editorially. Získané výsledky autorka prezentovala jak formou přednášek tak plakátových sdělení na národních a mezinárodních konferencích a symposiích. Základ disertační práce představuje impozantních třináct publikací, kde je autorka dvakrát prvním členem autorského kolektivu.

Na autorku mám následující otázky:

Na stránce 21 popisujete možný vliv výživy na remisi onemocnění. Je porovnáván účinek exkluzivní enterální výživy s kortikosteroidy. Chtěl bych se Vás zeptat, zda jste pozorovali změnu ve složení mikrobioty? Uvádíte, že kombinace částečné enterální výživy s definovanými povolenými potravinami přináší pozitivní efekt, ale chybí odkaz na práci (jedná se o Vaše pilotní data?). V případě slizničního hojení pozorujete i změnu ve slizniční imunitě (např. zvýšení hladin IL-22 či tvorby antimikrobiálních peptidů)?

Pozorovali jste negativní korelaci mezi sérovým albuminem a CRP u dětských pacientů v době ileocekální resekce (str. 67)?

Je popisováno, že alergický stav matky má vyšší asociaci s rozvojem alergie u dětí než alergický stav otce. Chtěl bych se zeptat, zda v případě studia vlivu anti-TNF- α terapie matky na rozvoj alergie u jejich dětí jste pozorovali vyšší výskyt alergie u dětí, jejichž matky byly alergické a zároveň na anti-TNF- α terapii?

Je známo či pozorovali jste ve Vaší studii vliv exkluzivní enterální výživy či anti-TNF- terapie po ileocekální resekcii na zlepšení bariérové funkce střeva v korelaci s remisí onemocnění? Alternativně, byly zhoršené parametry bariérové funkce střeva asociovány s rizikem relapsu?

Ve Vaší práci popisujete výrazné procento pacientů s pozitivním nálezem specifických protilátek ve třídě IgA proti tkáňové transglutamináze (Nevoral a kol., 2013). Může být Vámi pozorované zlepšení u pacientů s CD po výlučné enterální výživě, která by neměla obsahovat lepek, způsobeno právě touto „bezlepkovou dietou“?

Předložená disertační práce je založena na původních výsledcích publikovaných v mezinárodních časopisech s přísným recenzním řízením, což dokumentuje kvalitu dosažených výsledků. Získané výsledky posouvají hranice našeho poznání s jasným dopadem do rutinní klinické praxe, kdy autorka objektivně zhodnotila využití vybraných laboratorních znaků pro predikci relapsů u dětských pacientů s CD. Předložená závěrečná práce splňuje nároky kladené na disertační práci a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Disertační práci hodnotím i přes některé kritické připomínky uvedené výše jako velmi zdařilou a jednoznačně doporučuji k přijetí k obhajobě a po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. za jménem.