

O p o n e n t s k ý p o s u d e k

doktorské dizertační práce MUDr. Jana Vosáhla

GENETICKÁ A HORMONÁLNÍ REGULACE DĚTSKÉHO RŮSTU

(GENETIC AND HORMONAL REGULATION OF CHILDREN'S GROWTH)

Cílem dizertační práce bylo rozšířit znalosti o genetické a hormonální regulaci dětského růstu. Práce byla zaměřena na několik dílčích témat.

- 1) Zmapovat fenotyp pacientů se septo-optickou dysplázií u českých pacientů i v rámci mezinárodní studie.
- 2) U českých pacientů s deficitem růstového hormonu zjistit četnost výskytu mutací v genech *GHI*, *GHRH-R*, *HESX1*, *PROPI* a *POUIF1*, u nositelů mutovaných variant popsat podrobně jejich fenotyp se zaměřením na auxologické parametry a morfologii hypofýzy.
- 3) Ověřit spolehlivost Rankeho predikčního modelu růstu pro pacienty léčené růstovým hormonem.

Forma a rozsah práce:

Dizertační práce je založená na souboru monotematicky zaměřených publikací uveřejněných v letech 2003 až 2008. Odborné části předchází opravdu velmi stručný přehled problematiky (část A;14 stran), který čtenáře seznamuje s problematikou růstu dětí a představuje ho jako komplexní proces, který je výsledkem působení genetických a environmentálních faktorů.

V práci jsou stanoveny tři cíle, které se ale neopírají o žádné hypotézy.

Následuje část B, ve které autor předkládá publikované studie. Publikace v impaktovaných časopisech jsou tři (Hormone Research IF=1,56; European Journal of Endocrinology IF= 2,96; European Journal of Pediatrics IF= 1,28), MUDr. Vosáhlo je hlavním autorem jedné z nich a u dvou je spoluautorem.

Dále je předložena kapitola v monografii (Dětská endokrinologie. Praha, Galén 2004). MUDr. Vosáhlo je hlavním autorem kapitoly s názvem „Septo-optická dysplázie“.

Publikace v neimpaktovaných recenzovaných časopisech jsou dvě, u obou je hlavním autorem MUDr. Vosáhlo (Čes.-slov. Pediatr.).

Seznam použité literatury zahrnuje celkem 126 publikací, které jsou ale souhrnem literatury uvedené v jednotlivých člancích a končí rokem 2006. V úvodu, který má být současným přehledem dané problematiky, **není uvedena ani jedna citace (!?)**, přestože řada tvrzení by si uvedení původního zdroje zasloužila.

Zcela **chybí diskuze a závěr**, kde by autor měl komentovat zásadní výsledky, které práce přinesla, a uvést je do kontextu současného poznání v oboru, především proto, že od doby uveřejnění studií uběhlo již několik let.

Zhodnocení metodik:

Metodické popisy studií, přehledy výsledků a diskuze výsledků jsou uvedeny pouze v plných textech publikací.

Výsledky:

Výsledky jednotlivých částí dizertační práce vypovídají o klinickém zaměření předkladatele.

Prvním tématem byla septo-optická dysplázie. Byly předloženy výsledky české a mezinárodní studie, na kterých se autor podílel. Byla potvrzena velká variabilita fenotypu a nově byly popsány anomálie hipokampu, které souvisely se závažnějším projevem fenotypu onemocnění. Výsledky této části práce jsou přínosem pro klinickou praxi.

Druhé téma se týkalo geneticky podmíněných forem deficitu růstového hormonu. Cílem bylo identifikovat pacienty s klinickým podezřením na defekt v jednom z vybraných genů (*GHI*, *GHRH-R*, *HESX1*, *PROPI*, *POUIF1*), nicméně přiložená práce se týká pouze genů *HESX1*, *PROPI* a *POUIF1*. Byla nalezena 1 mutace v genu *POUIF1*, 18 mutací v genu *PROPI* a žádná v genu *HESX1* (celkem 74 pacientů). U nositelů mutace v genu *PROPI* pak bylo cílem popsat morfologické změny hypofýzy.

Na základě zjištěných výsledků autor doporučuje provádět genetické vyšetření genu *PROPI* u pacientů s kombinovaným deficitem hormonů hypofýzy (MPHD).

Třetím tématem byla spolehlivost Rankeho predikčního modelu růstu pro pacienty léčené růstovým hormonem. Metoda byla validována na souboru 38 českých pacientů. Hodnocena byla predikce růstu pro první až šestý rok léčby růstovým hormonem. Významným prediktorem růstu byl zjištěn parametr maximální hodnoty růstového hormonu ve stimulačním testu.

Připomínky:

Pravidla pro psaní dizertační práce, která jsou uveřejněná na stránkách 3. LF UK, uvádí, že i dizertační práce založená na monotematicky zaměřeném souboru vědeckých prací musí být zpracována klasickým způsobem, včetně souhrnné diskuze k jednotlivým publikacím.

Viz www.lf3.cuni.cz/cs/veda-a-vyzkum/doktorske-studium/ a www.kav.cas.cz/pdsb.

Je škoda, že autor nevěnoval více času formální stránce, protože tak zbytečně kazí celkový dojem z předložené práce. Formát textu není zarovnaný, obsahuje opravdu velké množství překlepů a syntaktických chyb. Za všechny další formální nedostatky uvádím např. nejednotné psaní zkratk genů a proteinů. Zkratky genů, na rozdíl od zkratk proteinů, je zvykem psát kurzívou. Dále na číslované obrázky a tabulky v úvodu není odkaz v textu, v obsahu i v samotné práci jsou dva různé články uvedeny jako „článek 3“ (kapitola 5.3. a 6.1), je chyba i v číslování stránek (2x strana 11), publikace v seznamu literatury nemají jednotný formát apod.

Otázky:

Druhým cílem práce bylo vyhledat pacienty s klinickým podezřením na mutaci v jednom z vybraných genů. Publikace se týkají pouze genů *HESX1*, *PROPI* a *POUIF1*. Máte i výsledky pro geny *GHI* a *GHRH-R*? Pokud ano, proč nejsou uvedeny, a pokud ne, proč jsou v cílech práce?

Byla již provedena celogenomová sekvenační analýza u pacientů s takto vzácnými onemocněními?

Uvádíte, že genetické vyšetření mutací v genu *PROPI* u kombinovaného deficitu hormonů hypofýzy (MPHD) může u nezanedbatelné části pacientů přispět k predikci a časně detekci dalších komplikací. Jaké jsou v současnosti možnosti tohoto genetického vyšetření v ČR?

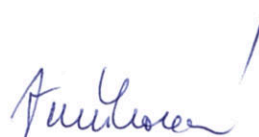
Závěr :

Předložená dizertační práce je věnována zajímavému a důležitému tématu – poruchám dětského růstu. Autor prokázal, že dokáže obhájit výsledky své práce. Dokládají to především příložené publikace v impaktovaných časopisech, řada publikací v recenzovaných časopisech i mnoho aktivních prezentací na tuzemských i zahraničních vědeckých sympóziích.

Formát předložené práce však neodpovídá standardům dizertační práce. Doporučuji proto upravit dizertační práci dle stanovených pravidel, přepracovat úvod a především doplnit hypotézy, souhrnnou diskuzi a závěry k jednotlivým publikacím.

Dizertační práci MUDr. Jana Vosáhla proto doporučuji k obhajobě jako podklad pro udělení titulu Ph.D., nicméně až po přepracování a doplnění formálních náležitostí.

V Praze dne 27. května 2014



RNDr. Markéta Vaňková, Ph.D.

Endokrinologický ústav, Praha