



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Tel: 2 24967173; Fax: 2 2496 8141

Oponentský posudok

Význam IGF-I a vybraných polymorfismů v IGF1 genu pro postnatální růst dětí SGA/IUGR a extrémně nezralých novorozenců.

Doktorská dizertační práce

MUDr. Jitka Kytnarová

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Školitel: Prof. MUDr. J. Zeman, DrSc.

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,

Klinika dětského a dorostového lékařství

Téma dizertační práce

Dizertačná práce MUDr. Jitky Kytnarovej sa zameriavala na sledovanie rastu a vývoja detí s extrémnou nezrelosťou a detí so SGA /IUGR. U týchto detí sa jedná nielen o časté poruchy postnatálnej adaptácie, ale predstavujú jedincov ohrozených v neskoršom živote celou radou komplikácií a chorob. Patologicky naprogramované metabolické a endokrinné reakcie prenatálne sa môžu podieľať na vzniku metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych chorob. Rozpoznanie konkrétnych rizík môže viesť k účinnej a včasnej prevencii uvedených chorob. S ohľadom na nárast počtu detí narodených extrémne nezrelých a detí s IUGR (v dôsledku posunu koncepcie do vyšších vekových kategórií žien a často za pomoci asistovanej reprodukcie) hrá optimálne sledovanie a liečba detí nielen bezprostredne po narodení, ale aj v ďalšom období rastu a vývoja veľkú rolu.

Súhrn práce

Po formálnej i obsahovej stránke je dizertačná práca MUDr. Jitky Kytnarovej príkladná. V úvode je čitateľ vecne oboznámený s problematikou detí s extrémnou nezrelosťou a s deťmi s SGA /IUGR. Nespornou prednosťou práce sú pomerne veľké súbory sledovaných

detí, ktoré sú komplexne liečené v Centre komplexní péči pro děti s perinatální zátěží v rámci KDD, ke Karlovu 2. Sleduje sa nielen časná morbidita, ale aj pozdná morbidita v tejto skupine detí. Už prenatálne patologicky naprogramované metabolické a endokrinné reakcie sa môžu podieľať na vzniku metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych chorôb v dospelosti. Ako vhodný systém pre monitorovanie metabolických zmien a ukazuje systém IGF-I, IGF-II a ich vazebných bielkovín.

Jasne sú definované hlavné témy a ciele práce: 1) teórie fetálneho povodu chorôb v dospelosti 2) systém IGFs a IGFBPs a jeho dopad na postnatálny rast novorodencov 3) porovnanie miery prežitia a prognózy u detí narodených na hranici viability (medzi 22.-25+6.týždňom) a detí medzi 26.-27+6 týždňom. Vyhodnotenie antropometrických parametrov u 72 extrémne nezrelých detí a 85 detí predčasne narodených medzi 26.-27+6 týždňom života 4) Analýza variabilného počtu repetícií (CA)_n v promotore IGF1 génu, polymorfizmus (CT)_n IGF1 génu, mikrosatelitný marker D12S318-(CA) v 3'UTR oblasti IGF1 génu a ďalších vybraných polymorfizmov u 208 novorodencov s SGA/IUGR a u 53 extrémne nezrelých novorodencov.

Ciele práce boli jednoznačne definované a splnené vo všetkých oblastiach. MUDr.Jitka Kytnarová vzáčne prepojila skúsenosti pediatra a endokrinológa. Klinické pozorovania a laboratórne data sú prezentované koncentrovaným, ale veľmi zrozumiteľným spôsobom. Veľmi prínosné sú grafy, ktoré výsledky dokumentujú. Rovnako prehľadné sú podané aj závery práce. Celkový rozsah práce je 62 strán, 6 priložených prác bolo publikovaných v medzinárodných aj českých odborných časopisoch s impact faktorom. V 3 publikáciách je autorka uvedená na prvom mieste. Literárny prehľad obsahuje 131 citácií a je vyčerpávajúci.

Výsledky práce

Autorka dokumentuje radu prioritných pozorovaní. Ako pediater a endokrinológ sumarizuje klinické a antropometrické pozorovania u 72 detí extrémne nezrelých (narodených medzi 22.-25+6.gestačným týždňom) v ďalších rokoch života. Potvrdilo, že u časti extrémne nezrelých detí dochádza nielen k postnatálnej rastovej retardácii, ale aj k poklesu dynamiky rastu hlavičky, čo môže súvisieť s poruchami kognitívnych funkcií. Časná výživa sa podieľa na programovaní štruktúry mozgu a jeho funkcií, preto je treba venovať výžive veľkú pozornosť. Rast detí narodených SGA/IUGR je veľmi komplexný dej. Podieľa sa na tom veľa genetických faktorov, ale aj javy epigenetické a vonkajšie prostredie. V skupine detí SGA/IUGR a extrémne nezrelých bol zistený vyšší výskyt variantných nositeľov (CT)_{<17} oproti kontrolám. Avšak nebol prekázaný žiadny štatistický významný vzťah medzi antropometrickými parametrami v sledovanom období. Polymorfizmy génu IGF-I génu môže ovplyvniť prenatálny rast, ale absencia antropometrických rozdielov v ich ďalšom vývoji poukazuje na vplyv vonkajšieho prostredia na postnatálny rast. Patologicky naprogramované metabolické a endokrinné reakcie sa podieľajú na vzniku metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych chorôb v dospelosti. Ukazuje sa, že vhodným systémom na monitoráciu metabolických zmien počas terapie novorodencov s nízkou porodnou hmotnosťou by mohol byť systém IGF-I a IGF-II a ich vazebné bielkoviny.

Prezentované publikované práce prešli náročným oponentským riadením a je ťažké týmto prácam čokoľvek vytknúť. Práce sú už taktiež citované, čo svedčí o ich aktuálnosti.

Komentár, dotazy:

Existujú genetické syndrómy asociované už s prenatálnou rastovou retardáciou. Dif. diagnostika je veľmi široká, autorka je skúsená v rozpoznávaní mnohých monogénne podmienených syndrómov s rastovou retardáciou.

Existuje jednotka spôsobená IGF-I deficienciou ako vzácny typ dwarfizmu , ktorý je klinicky nerozpoznaiteľný od deficiencie rastovým hormónom, ale má vysokú koncentráciu GH v krvi. V dnešnej dobe už heterogénna jednotka stále označovaná ako Laronov syndróm alebo primárna necitlivosť na GH (Growth Hormone insensitivity) spôsobená mutáciami IGF-I receptoru. Povedala by ste nám niečo viac o príčinách vzniku necitlivosti na GH? Máte nejaké skúsenosti s event. diagnostikou tohoto vzácneho genetického syndrómu?

Záver:

Dizertačná práca MUDr. Jitky Kytnarovej prináša originálne poznatky nielen v českom, ale i v medzinárodnom kontexte.

MUDr.Jitka Kytnarová (v smysle zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.) splnila všetky zákonom dané povinnosti, a preto doporučujem prácu prijať v predkladanej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

V Prahe dňa 25.4.2016

Doc.MUDr.Alice Baxová,CSc
ÚBLG 1.LF a VFN UK

