

Posudek na disertační práci MUDr. Bohdana Kousala

„Epidemiologie a preventivní opatření u dědičných dystrofií sítnice v České republice“.

Disertační práce má 56 stran textu, 23 obrázků, 2 tabulky, 104 citací z literatury a 9 literárních příloh.

Autor se v disertačním spisu zaměřil na dědičná onemocnění sítnice, vedoucí k neléčitelné slepotě dětí a mladých dospělých. Spektrum chorob sítnice je široké a převážná většina vzácných onemocnění oka vzniká na genetickém podkladě. Genetického testování rozšiřuje znalosti genetických příčin chorob sítnice a díky pokrokům molekulární biologie umožňuje vývoj cílené léčby. O rozvoj geneticky zaměřené klinické péče u nás se zasloužilo v roce 2014 založené Centrum klinické genetiky 1. LF UK a VFN, které umožnilo systematické sledování vzácných geneticky podmíněných chorob oka. O vysoké úrovni péče svědčí zařazení 1. LF UK a VFN do ERN-EYE v roce 2016. Sestavením panelů známých genů, které způsobují onemocnění oka se zvýšila výtěžnost genetického testování a zařadilo Českou republiku do skupiny států, kde je diagnostika na úrovni genů součástí standardního postupu.

Práce má obvyklé členění, je logicky uspořádaná a je psána kultivovanou češtinou. Obrazová dokumentace je kvalitní, obrázky i tabulky jsou ilustrativní a vhodně umístěné.

Formálně je rozdělena do šesti kapitol.

Po úvodu charakterizuje MUDr. Kousal ve druhé kapitole spektrum dědičných onemocnění sítnice a zevrubně rozebírá ty, se kterými se v klinické praxi nejčastěji setkáváme.

Ve třetí kapitole autor jasně definuje cíle práce:

- identifikovat a klinicky charakterizovat české pacienty se závažnými homogenně dědičnými onemocněními sítnice,
- zkoumat molekulárně genetickou příčinu jejich onemocnění,
- vytvořit a kontinuálně aktualizovat seznam pacientů a všech jejich relevantních dat,
- propojit poznatky o fenotypu se znalostmi o příčině na molekulárně genetické úrovni,
- zlepšit klinické a genetické poradenství pacientům a jejich rodinám,
- implementovat preventivní a léčebná opatření do klinické praxe,
- vytvořit vlastní internetovou doménu s edukačním obsahem,
- zvýšit informovanost o geneticky podmíněných degenerativních onemocněních sítnice mezi odborníky i laickou veřejností.

Čtvrtá kapitola je věnovaná souboru a metodice, detailnímu klinickému vyšetření sledovaných nemocných, genealogickému rozboru a molekulárně genetické analýze, včetně algoritmu použitých postupů u nemocných s podezřením na monogenně podmíněné onemocnění sítnice.

Výsledky jsou detailně popsány v páté kapitole. U nesyndromové retinitis pigmentosa se doktorandovi podařilo u pacientů dvou rodin českého původu zdokumentovat genetickou příčinu onemocnění s X-vázanou formou. Potvrdil také, že nalezená mutace c.2543del může u přenašeček vést k úplné slepotě. Výsledky byly zveřejněny ve dvou vědeckých sděleních s vysokým IF (příloha 1,2).

V rámci diagnostiky molekulárně genetických příčin Usherova syndromu doktorand identifikoval 5 pacientů s typem I a u jedné nemocné našel změny ve dvou genech spojovaných s typem I a i II. Detailně v práci s IF (příloha 3).

Jako další příklad syndromové retinitis pigmentosa popsal oční fenotyp u Danonovy choroby u 10 pacientů ze 7 rodin. Doloženo vědeckou publikací s IF (příloha 4).

Jako první podal popis Stargardtovy choroby a její genetické příčiny u nemocných českého původu v odborném sdělení (příloha 5).

V mezinárodní studii z 20 zemí byly indentifikovány dosud neodhalené příčinné mutace u 448 jedinců se Stargardtovou chorobou, přičemž 56 probandů bylo vyšetřeno v rámci Centra klinické oční genetiky. Zevrubně ve vědeckých pracích s IF (příloha 5,6).

Rozbor závažných dystrofií sítnice s časnou manifestací zveřejnil autor ve dvou odborných pracích s IF (příloha 7,8).

Poprvé byla provedena detekce kauzálních mutací u pacientů s podezřením nebo klinickou diagnózou achromatopsie (příloha 9).

Jen správně provedená a interpretovaná molekulárně genetická analýza u dědičných dystrofií sítnice vede ke stanovení choroby, přesnějšímu odhadu prognózy a pomáhá k zavedení cílené léčby.

V šesté kapitole v bohaté diskuzi postupně hodnotí přínosy molekulárně genetického vyšetření chorob sítnice z preventivního hlediska, významu časně diagnostiky a upřesnění přenosu choroby v rodině a možnostem jeho ovlivnění. V neposlední řadě se věnuje současnému stavu a vývoji cílené terapie a ovlivnění společenského uplatnění.

Práci hodnotím velmi kladně.

Aktuální téma je komplexně zpracované. Práce má vysokou odbornou vědeckou úroveň, o čemž svědčí mj. i přiložené publikační výstupy. K vlastní disertační práci nemám dotazy. Velmi záslužné je vytvoření a aktualizace vlastní internetové domény s edukačním programem.

Závěrem mohu konstatovat, že MUDr. Bohdal Kousal beze zbytku splnil stanovené cíle.

Jeho výzkum pomohl objasnit faktory, které se podílí na etiopatogenezi dědičných onemocnění sítnice u českých pacientů. Projekt realizovaný v rámci postgraduálního studia vedl k monitoringu dědičných dystrofií sítnice a propojení poznatků o fenotypu se znalostí příčin na molekulárně genetické úrovni. Jeho práce má také významný socioekonomický přínos zlepšením klinického i genetického poradenství, včetně zapojení postižených jedinců do klinických zkoušek nové terapie, včetně genové léčby.

Implementace výsledků postgraduálního studia doktoranda do běžné klinické praxe, povede k možnosti léčení řady dědičných onemocnění oka.

Je zřejmé, že se MUDr. Bohdan Kousal dané problematice dlouhodobě systematicky věnuje. Předložená disertační práce je dokladem, že je schopen samostatné vědecké práce, při které úzce spolupracuje se specializovanými domácími i zahraničními institucemi.

Jeho publikační činnost je bohatá. Je autorem nebo spoluautorem jedenácti prací v časopisech IF, a to v převážné většině mnohonásobně vyšším, než je medián oboru. Sedmnáct publikací autora tvoří recenzované články a odborná sdělení v renomovaných časopisech.

Disertační práce MUDr. Bohdana Kousala splňuje všechny požadavky na doktorskou disertační práci.

Po úspěšné obhajobě doporučuji autorovi udělit titul Ph.D.


Prof. MUDr. Eva Vlčková, CSc.

Kmw 29.12.2020