

Oponentský posudek disertační práce „Patogeneze nefrotického syndromu u dětí a prediktory odpovědi na léčbu kortikoidy“

Autor disertace a jeho pracoviště: Mgr. Martin Bezdíčka, Pediatrická klinika 2. LF Univerzity Karlovy

Nefrotický syndrom (NS) představuje jedno z nejčastějších onemocnění ledvin v dětském věku. V běžné klinické praxi se odborná pediatrická veřejnost setkává především s variantou NS označovanou jako “NS s minimálními změnami (MCD)”, méně často pak s variantou “Sekundární NS”. Obě tyto varianty/formy NS v naprosté většině případů nečiní diagnostické obtíže. Dlouhodobě je tradován klinický poznatek, že především forma MCD příznivě reaguje na léčbu kortikoidy a má dobrou prognózu. S respektováním klinických pozorování však postupně došlo mezi pacienty s MCD k rozdělení na dvě skupiny. První reprezentují děti, které skutečně příznivě na farmakoterapii kortikoidy reagují a tito nemocní jsou označováni, že jejich NS je kortikoid-senzitivní. Druhou skupinou jsou děti, kde léčba kortikoidy je neúčinná a tito nemocní tedy mají NS kortikoid-rezistentní (SRNS). Počet dětí se SRNS přitom není zanedbatelný, představují asi 20% z celkového počtu pacientů. Není proto překvapivé, že badatelské úsilí se v posledních asi 20. letech význačně soustředilo na poznání možných genetických příčin všech variant NS, vč. variant manifestujících se v novorozeneckém a kojeneckém věku ve snaze přispět nejen k preciznější diagnostice, ale také k nalezení optimální léčby.

S ohledem na výše uvedený text je imponující, že autor disertačního spisu se snažil včasné zachytit rozvoj molekulárně biologických metod, které se soustředily na aspekty vztahující se ke genetice NS, a to z pohledu patogeneze i léčby. Oponent v tomto směru považuje za nesmírně významné, že doktorand cílevědomě a soustředěně zpracoval údaje dětí s NS zahrnující 18 roků, což je časový okamžik v podstatě identický s iniciálními literárními údaji v evropském/světovém kontextu. Podobně zpracovaný soubor dětských pacientů, z nichž část pochází ze Slovenské republiky je v domácích podmínkách prioritní.

Disertační práce je sepsána v jazyce českém, je koncipována jako souborné sdělení a je podle toho standardně členěna. Úvodní pasáže disertace velmi zdařile přibližují komplexní charakteristiku NS s důrazem na vývoj poznatků jeho patogeneze, diagnostiky i léčby. Text této části disertačního spisu je srozumitelný a racionálně doplněný instruktivními grafickými přílohami. Autor disertace v závěru její úvodní části konstatuje, že i přes značný pokrok všech poznatků vztahujících se k NS, a to především k variantě SRNS zůstává řada z nich dosud neobjasněna. S respektováním této skutečnosti se proto autor v dalším textu disertace rozhodl definovat hypotetická východiska své badatelské práce a současně i její cíle. Ty jsou v disertaci jasně definovány podobně jako metodika nezbytná pro jejich naplnění. Metodika badatelského úsilí doktoranda je deklarována formou dvou studií, z nichž první analyzuje molekulárně genetické vyšetření dětí se SRNS, druhá studie pak hodnotí vazebnou afinitu mutant transkripčního faktoru *WT1* k cílové DNA sekvenci.

S respektováním metodiky jsou v disertaci velmi přehledně a přesvědčivě uvedeny výsledky obou studií. Výsledky první studie v zásadě korespondují se závěry podobných evropských studií, jejichž dosavadní počet není velký, ale na rozdíl od těchto publikovaných studií byl

v kohortě zpracovaného souboru dětí nalezen větší počet mutací v genu *NUP93*. Významným závěrem studie 1 je, že genetické vyšetření u dětí se SRNS je zcela nepostradatelné a také je deklarován racionální postup tohoto vyšetření, kdy kombinace Sangerova přímého sekvenování a cíleného NGS panelu genů je postupem časově i finančně optimálním. Poznatky získané ve studii 1 byly respektovány odbornou komunitou, což dokládá publikace v impaktovaném periodiku (*IF 3,714*) a kde autor disertace je autorem prvním.

Analýza pacientů s variantami *WT1* byla ve studii 2 provedena velmi komplexně a prokázala značně variabilní vliv na vazebnou afinitu k cílové DNA. Získané výsledky této studie jsou opět prioritní a to nejen na domácí úrovni a jsou velmi inspirativní pro další výzkum, kdy bude nezbytné další velmi podrobné a robustní testování. Z pohledu klinického se ukazuje, že mutanty *WT1* mají komplexní vliv na vývoj urogenitálního systému, jejich nositelé mohou mít vedle SRNS i jiné orgánové anomálie a je proto racionální se molekulárně genetickými metodami snažit odhalit příslušné signální dráhy. Podobně jako u studie 1, našly také závěry studie 2 odezvu v impaktovaném periodiku (*IF 4,38*); autor disertace je i u této publikace uveden na prvním místě.

Vědeckovýzkumné úsilí autora disertace je vhodně propojeno s běžnou klinickou praxí. Velmi dobře to doktorand v disertaci dokládá pečlivou analýzou, v níž se snažil přispět k určení klinických a laboratorních prediktorů v odpovědi na léčbu glukokortikoidy u dětí se steroid-senzitivním i steroid-rezistentním NS. Přesvědčivé prediktory se však nepodařilo určit. Je to zjištění, které je zcela v souladu se současným stavem poznání a zcela nepochybně je to i výzva pro další badatelské úsilí.

Grafické přílohy disertace jsou velmi zdařilé, srozumitelné a bezchybné. Také seznam použité literatury má odpovídající úroveň a většina literární zdrojů je recentní.

Oponent na závěr uvádí:

1. Téma disertačního spisu je velmi aktuální a to i na mezinárodní úrovni.
2. Cíle, metodika, výsledky a závěry disertace jsou přesvědčivě uvedeny a velmi kvalitně diskutovány s dosavadními literárními poznatky.
3. Závěry prezentované v disertaci mají prioritní charakter na domácí i mezinárodní úrovni. Současně mají tyto závěry také značný význam pro klinickou praxi.
4. Autor disertace prokázal vysokou úroveň samostatné badatelské činnosti, které nechybí racionální propojení mezi jeho působením ve vysoce specializované laboratoři a působením v běžné klinické praxi.
5. Ocenění hodnou charakteristikou disertace je, že byla vypracována s podporou grantových, resp. výzkumných úkolů a v publikacích autora disertace nechybí příslušná dedikace.

Autor disertace podle názoru oponenta splnil všechny požadavky kladené na tento typ prací. Oponent proto doporučuje, aby disertační práce byla předložena k obhajobě před komisí oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka při Fyziologickém ústavu 1. LF UK. Při úspěšné obhajobě oponent navrhuje, aby Mgr. Martinu Bezdíčkovi byl udělen titul Ph.D.

Oponent má k autorovi disertace pouze jeden dotaz:

Disponuje pracoviště doktoranda metodami, které by mohly přispět k poznání předpokládaných signálních drah u dětí se SRNS s mutacemi *WT1* ?

8.11. 2022

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno