



Oponentský posudek disertační práce

Název disertační práce: Patogeneze nefrotického syndromu u dětí a prediktory odpovědi na léčbu kortikoidy

Autor: Mgr. Martin Bezdíčka

Oponent: doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Disertační práce se zabývá možnostmi molekulárně genetické diagnostiky u dětských pacientů s nefrotickým syndromem, především těžkých forem relabujících nebo rezistentních na glukokortikoidy. U pacientů se steroid rezistentním nefrotickým syndromem mladších 25 let je genetická příčina odhalena u jedné třetiny pacientů. Tito pacienti většinou nereagují na imunosupresivní léčbu, po transplantaci ale u nich nedochází k relapsu základního onemocnění ve štěpu.

Práce obsahuje originální studie, kdy monogenní příčina byla odhalena u 38% dětí. Nejčastěji byly popsány mutace v genech *NPHS2* (15%), *WT1* (9,5%) a *NUP93* (5,4%).

V rámci disertační práce byla zavedena NGS (new generation sequencing) metoda pro sekvenování panelu genů, které mohou způsobovat nefrotický syndrom u dětí a jejichž mutace jsou nejčastěji příčinou kortikorezistentního nefrotického syndromu. Tato metoda umožňuje rychlé a relativně levné sekvenování velkého množství genů. V disertační práci bylo analyzováno 45 genů. Stanovení molekulárně genetické podstaty jednotlivých forem nefrotického syndromu může predikovat nejen odpověď na imunosupresivní léčbu, ale v budoucnu alespoň u některých forem umožní dokonce kauzální individuální léčbu. Zavedení této analýzy v rámci disertační práci umožní minimalizovat imunosupresivní léčbu u zranitelných dětských pacientů, u kterých by tato léčba nevedla k remisi onemocnění a navíc by mohla způsobit řadu nežádoucích účinků. Možnost individualizace léčby na podkladě výsledků molekulární genetiky je nyní v medicíně velmi aktuální.

U mutantních forem transkripčního faktoru *WT1* byly provedeny funkční studie, které odhalily jeho změnu afinity k cílové DNA. Tato studie přispívá ke zjištění patogenese mutací *WT1* genu.

Výsledky disertační práce byly shrnuty ve třech publikacích s impakt faktorem, kde byl mgr. Bezdíčka jako první autor. Další čtyři impaktované publikace, kde byl mgr. Bezdíčka také jako první autor, souvisí s molekulárně genetickou analýzou zmíněnou v disertační práci. Výsledky byly prezentovány na řadě českých i mezinárodních pediatrických kongresech. Po formální stránce je v disertaci podrobně a přehledně popsán teoretický úvod do problematiky, laboratorní postupy i výsledky. Na konci je uveden přehled publikací autora vyplývající z disertace, které bych preferovala v plném znění.



Otázky oponenta k obhajobě:

1. Provádíte nyní u všech dětských pacientů s nefrotickým syndromem mutační analýzu zmíněných genů nebo genetickou analýzu preferujete až u pacientů s relabujícím nebo steroid rezistentním nefrotickým syndromem?
2. Při zjištění jednoznačné mutace ve zmíněných genech pokračují pediatři v imunosupresivní léčbě nebo preferují jen některou imunosupresi jako např. cyklosporin?

V souhrnu disertační práce mgr. Martina Bezdíčky odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na disertační práci. Doporučuji proto Vědecké radě 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, aby přijala tuto disertační práci v předložené podobě k obhajobě, a na jejím základě doporučuji uchazeči udělit titul Ph.D.

V Praze, dne 28.listopadu 2022

doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.