



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Jitka Májovská
Název disertační práce:	Neurologické projevy u lyzozomálně střeďavých onemocnění
Školitel (jméno, adresa):	doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.; Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1.LF a UK VFN v Praze
Oponent (jméno, adresa) :	Doc. RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.; Centrum molekulární biologie a genetiky, Fakultní nemocnice Brno
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		X
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce					
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
<p>Disertační práce se věnuje problematice lyzozomálních střeďavých onemocnění a to hlavně adultní formě Tay-Sachsovy nemoci a alfa-mannosidóze. Jedná se o vzácná, málo prozkoumaná a jednoznačně poddiagnostikovaná onemocnění, jejichž význam podporuje fakt, že je pro ně nově dostupná již schválená léčba (alfa-mannosidóza) nebo probíhá klinická studie s nově navrženou terapií (Tay-Sachsova nemoc). Včasná diagnostika těchto onemocnění je tedy zásadní pro zahájení léčby a souvisí i s možností genetického poradenství v rodině pacienta.</p>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
<p>Vzhledem k novým možnostem terapie a dostupnosti prenatalní a preimplantační diagnostiky je u pacientů s lyzozomálně střeďavým onemocněním důležitá včasná diagnostika. Tato ale často bývá, zvláště pak u pacientů s pozdním nástupem onemocnění, o řadu let opožděna. Byly stanoveny následující cíle disertační práce:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Popis přirozeného průběhu a frekvence neurologických a psychiatrických příznaků pacientů s adultní formou Tay-Sachsovy nemoci. 2) Popis a kvantitativní analýza nálezů magnetické rezonance centrálního nervového systému u pacientů s adultní formou Tay-Sachsovy nemoci. 3) Popis klinických symptomů a nálezů magnetické rezonance centrálního nervového systému u pacientů s alfa-mannosidózou. <p>Výsledkem řešení disertační práce bylo vytvoření diagnostického algoritmu pro včasnou diagnostiku uvedených onemocnění.</p>					

4. Metody využití v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost					
<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
<p>Plnění cílů disertační práce vycházelo ze souboru pacientů s enzymaticky a většinou i geneticky potvrzenou diagnózou Tay-Sachsovy nemoci nebo alfa-mannosidózy. V rámci disertační práce bylo provedeno hodnocení klinické manifestace onemocnění, magnetické rezonance mozku event. elektromyografie a výsledkem byly vzájemné korelace uvedených parametrů.</p> <p>Metody byly adekvátní vytyčeným cílům disertační práce.</p>					

5. Postup řešení problému a výsledky disertace									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
<p>Disertační práce vycházela ze souboru pacientů s enzymaticky a většinou i geneticky potvrzenou diagnózou Tay-Sachsovy nemoci nebo alfa-mannosidózy a v rámci jejího řešení bylo provedeno hodnocení klinické manifestace onemocnění, výsledků magnetické rezonance mozku event. elektromyografie. Hlavním výsledkem disertační práce byla identifikace nálezů, které mohou nasměrovat lékaře k dalším krokům v rámci diferenciální diagnostiky související s výše uvedenými nemocemi (mozečkové příznaky v kombinaci se symptomy z postižení dolního motoneuronu a psychiatrickými symptomy a nález těžké pontocerebelární atrofie v případě Tay-Sachsovy nemoci; fokální či difúzní hyperintenzity bílé hmoty, cerebelární a kortikální atrofie, ztlustění perioptických likvorových prostor, zvětšení cisterna magna či ztenčení corpus callosum v případě alfa-mannosidózy).</p> <p>Konkrétní přínos doktorandky: Hlavním přínosem disertační práce byla identifikace nálezů, které mohou být vodítkem pro zúžení okruhu zvažovaných onemocnění pacienta při diferenciální diagnostice (mozečkové příznaky v kombinaci se symptomy z postižení dolního motoneuronu a psychiatrickými symptomy a nález těžké pontocerebelární atrofie v případě Tay-Sachsovy nemoci; fokální či difúzní hyperintenzity bílé hmoty, cerebelární a kortikální atrofie, ztlustění perioptických likvorových prostor, zvětšení cisterna magna či ztenčení corpus callosum v případě alfa-mannosidózy).</p>									

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:							
<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
<p>Disertační práce se zabývá výzkumem neurologických projevů u adultní formy Tay-Sachsovy nemoci a alfa-mannosidózy a popisuje typické klinické a neuroradiologické nálezy u těchto dvou vzácných onemocnění.</p> <p>Právě znalost těchto příznaků může u dalších pacientů pomoci dříve objasnit příčinu jejich potíží a stanovit diagnózu. Časně stanovení diagnózy je totiž zásadní nejen pro event. zahájení terapie, ale také pro možnost genetického poradenství v rodinách pacientů.</p> <p>Na příkladech pacientů z popisované kohorty bylo demonstrováno, že diagnóza byla často stanovena s velkým časovým odstupem od vzniku prvních klinických symptomů, výjimkou nebyl ani 20-30 letý odstup určení diagnózy od manifestace onemocnění.</p>							

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
<p>Výsledky disertační práce se mohou uplatnit v diferenciální diagnostice, kdy variabilní klinické příznaky, vzácnost onemocnění i různý věk v době manifestace je pravděpodobnou příčinou poddiagnostikování uvedených onemocnění.</p>									

8. Splnění cílů disertační práce									
<input type="checkbox"/>	Vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno

Cíle disertační práce byly splněny. Byla provedena korelace hodnocení klinické manifestace Tay-Sachsovy nemoci a alfa-mannosidózy s výsledky magnetické rezonance mozku event. elektromyografie a stanoveny základní parametry pro diferenciální diagnostiku těchto onemocnění.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány							
<input checked="" type="checkbox"/>	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
MUDr. Májovská je první autorkou dvou článků a spoluautorkou jednoho článku v mezinárodních časopisech s IF, které se vztahují k problematice disertační práce (Mol Genet Metab. 2021;132(3):189-197. IF 4.10; Neurol Sci. 2022;43(5):3273-3281. IF 3.83; Journal of Neurology 2019; 266 (8): 1953-1959. IF 3.78).							

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Disertační práce je klasicky členěna na Úvod, Cíle, Metodiku, Výsledky, Závěr. Disertační práce obsahuje minimum chyb. Snad bych jen vytkla, že v případě pacientů s alfa-mannosidózou jsou genetické varianty uvedeny pouze na úrovni cDNA a ne na úrovni proteinu a v případě popisu variant (jak u genu <i>HEXA</i> tak <i>MAN2B1</i>) není uvedeno číslo transkriptu event. genu na základě kterého je odvozeno označení varianty.									

11. Celkové hodnocení disertační práce									
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:		Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a	<input type="checkbox"/>				
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:			splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>					
			nesplňuje	<input type="checkbox"/>					
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:			splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>					
			nesplňuje	<input type="checkbox"/>					
Celková úroveň disertační práce je:									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Disertační práci považuji za kvalitní s výsledky aplikovatelnými v lékařské diagnostické praxi a současně prohlubující teoretické znalosti v oboru.									
Disertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Jitky Májovské k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.									

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce	
Citace uvedené v disertační práci jsou adekvátní řešené problematice. Disertační práci lze považovat za původní.	

13. Disertační práci k obhajobě		doporučuji	<input checked="" type="checkbox"/>	nedoporučuji	<input type="checkbox"/>
---------------------------------	--	------------	-------------------------------------	--------------	--------------------------

14. Otázky k obhajobě

- 1) V případě adultní formy Tay-Sachsovy nemoci píšete, *Adultní forma Tay-Sachsovy nemoci se manifestuje v adolescenci či časně dospělosti. Charakteristickými symptomy jsou pomalu progredující neurologické symptomy zahrnující slabost dolních končetin, cerebelární příznaky jako je dysartrie, tremor nebo inkoordinace či dystonie Pacienti jsou často vyšetřováni pro spinální muskulární atrofii (Kugelberg-Welanderové syndrom), amyotrofickou laterální sklerózu, spinocerebelární či Friedreichovu ataxii. je známo event. bylo by možné stanovit, jak se pacienti s popisovanými klinickými příznaky po provedení diferenciální diagnostiky procentuálně rozřadí dle jednotlivých diagnóz?*
- 2) Jak se změní diagnostický algoritmus Tay-Sachsovy nemoci na základě výsledků Vaší disertační práce? Jaké místo v tomto algoritmu bude mít molekulárně genetická diagnostika a na jaké úrovni by měla být (klasická sekvenace daného genu, NGS vybraného souboru genů, celoxomová sekvenace)?

Datum: 7. 8. 2023

Jméno a podpis oponenta:

.....