



Posudek disertační práce

| | |
|---|---|
| Studijní program: | PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE |
| Student/ka: | MUDr. Veronika Dvořáková |
| Název disertační práce: | Studium přirozeného průběhu vybraných mitochondriálních onemocnění |
| Školitel (jméno, adresa): | prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN v Praze, Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2 |
| Oponent (jméno, adresa): | doc. MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Černopolní 9, 613 00 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 | X |
| | Ne | |

| | | | |
|--|-------------------------|--|-------------------|
| 2. Aktuálnost tématu disertační práce | | | |
| X | Práce je velmi aktuální | | ... aktuální |
| | | | ... není aktuální |
| Zdůvodnění a komentář: | | | |
| <p>Tématem disertační práce jsou především mitochondriální poruchy a jejich přirozený průběh. Jedná se o vzácná onemocnění s velmi těžkým průběhem a závažnou prognózou. Vzhledem k prevalenci těchto onemocnění je velmi komplikované pacienty hodnotit na větších souborech. V práci je studováno 50 pacientů s diagnózou MELAS, což je unikátní soubor poskytující velké množství důležitých dat. Velmi pozitivně hodnotím i zaměření studentky na psychiatrické projevy tohoto onemocnění, které jsou často poddiagnostikovány. Velkým přínosem je i sledování hyperamonémie u nevídaného počtu 48 pacientů s deficitem TMEM70 s terapeutickými následky.</p> <p>V další části je velmi přehledně a ilustrativně zpracována problematika mezinárodních registrů při posuzování přirozeného průběhu vzácných onemocnění, což je analogicky velmi důležité téma. Tato spolupráce umožnila získat registr 452 pacientů s organickou acidurií a 343 pacientů s poruchou cyklu močovininy.</p> <p>Vzácná onemocnění jsou v dětském lékařství a zásadně i v dětské neurologii velkým tématem s rozvojem genové terapie a implementace principů precizní, individualizované medicíny. Proto tuto práci hodnotím z hlediska získání cenných dat jako velmi aktuální.</p> | | | |

| 3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost | | | | | |
|--|------------|--------------------------|------------------|--------------------------|---------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vynikající | <input type="checkbox"/> | Průměrná kvalita | <input type="checkbox"/> | Podprůměrná kvalita |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | |
| <p>Jedná se především o retrospektivní hodnocení velkých souborů pacientů se vzácnými onemocněními. Cíle jsou rozděleny na A-C s jednotlivými podíly, jsou jasně a přehledně definovány, práce je strukturovaná a přiměřeně náročná.</p> | | | | | |

| 4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost | | | | | |
|--|--------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Adekvátní, náročné | <input type="checkbox"/> | Hraniční, méně náročné | <input type="checkbox"/> | Neadekvátní |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | |
| <p>Metodika práce je určitě adekvátní k hodnoceným cílům, statistické metody jsou použity přiléhavě.</p> | | | | | |

| 5. Postup řešení problému a výsledky disertace | | | | | | | | | |
|---|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | vynikající | <input type="checkbox"/> | nadprůměrné | <input type="checkbox"/> | průměrné | <input type="checkbox"/> | podprůměrné | <input type="checkbox"/> | slabé |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | | | |
| <p>Cíl a výsledky A – problematika MELAS – velmi ilustrativně a přehledně graficky znázorněny výsledky, především výskytu jednotlivých symptomů MELAS. Pozitivně hodnotím i zpracování časové osy průběhu onemocnění v rámci kazuistického pozorování. Jedná se o klinická data od manifestace onemocnění v 5 letech do dospělosti. Důležitá epidemiologická data přináší i křivka přežití pacientů s MELAS. Hodnocení psychiatrických symptomů MELAS je velkým přínosem a rozšiřuje diskuzi o tomto onemocnění o nové podněty.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Cíl a výsledky B – problematika TMEM70 – velmi přehledné výsledky a pozitivně hodnotím i praktický výstup návrhu terapeutických postupů řešení metabolické krize u těchto pacientů. Zajímavé je doplnění o kazuistiku pacientky s poruchou funkce ATP syntázy s netypickou hyperamonemií.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Cíl a výsledky C – mezinárodní registry vzácných onemocnění – velmi přehledně vysvětlen jejich význam a uvedení do praxe s hodnocením velkých kohort pacientů.</p> | | | | | | | | | |
| Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky: | | | | | | | | | |
| <p>Cíl A – přínos doktorandky je potvrzen třemi publikačními výstupy, u dvou se jedná o výstup prvoautorský.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Cíl B- přínos doktorandky je potvrzen dvěma publikačními výstupy, u jednoho se jedná o výstup prvoautorský.</p> | | | | | | | | | |
| <p>Cíl C- přínos doktorandky je potvrzen jedním mezinárodním publikačním výstupem, doktorandka se aktivně účastnila vedení registru a zadávání pacientů v rámci ČR.</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 |
| Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků): | | | | | | | |
| <p>Hlavní výsledky jsou velmi dobře definovány a přináší nové poznatky o onemocnění MELAS, jeho průběhu a psychiatrických komorbiditách, doktorandka upozorňuje na závažnost metabolických krizí u pacientů s TMEM70 a přináší návrh terapeutického managementu těchto krizí.</p> <p>Díky nadnárodní spolupráci je vytvořen velký registr pacientů s organickými aciduriemi a poruchou cyklu močoviny. Tato data umožňují připravit doporučené postupy stran dalšího sledování a terapie těchto pacientů.</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 |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | | | |
| <p>Národní a nadnárodní registry vzácných onemocnění jsou pro jejich diagnostiku a léčbu nezbytné. Jejich tvorba vyžaduje značné úsilí a metodické vedení. Doktorandka přináší data z registrů již aplikované v klinické praxi, což je z hlediska dalšího rozvoje metodiky tvorby a vedení registrů velmi důležité.</p> | | | | | | | | | |

| 8. Splnění cílů disertační práce | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Vynikající | <input type="checkbox"/> | Nadprůměrné | <input type="checkbox"/> | Průměrné | <input type="checkbox"/> | Podprůměrné | <input type="checkbox"/> | Nesplněno |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | | | |
| Cíle práce byly splněny řádně. | | | | | | | | | |

| 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 |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | |
| <p>Doktorandka uvádí šest publikačních výstupů, které vznikly v souvislosti s disertační prací, z toho tři prvoautorské. Jeden z nich v zahraničním impaktovaném časopise s IF 3,796 Q2, druhý v knize a třetí bez uvedeného IF.</p> <p>Dále jsou uvedeny další tři publikační výstupy doktorandky bez vztahu k disertační práci.</p> <p>Její publikační aktivitu hodnotím jako dobrou, kriticky hodnotím jen stáří publikačních výstupů, všechny jsou v letech 2012-2016, nové výstupy doktorandka nemá. Předpokládám, že zde bude souvislost s nástupem na rodičovskou dovolenou. I tak věřím, že publikační aktivita doktorandky se opět obnoví.</p> | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| 10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň: | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | vynikající | <input type="checkbox"/> | nadprůměrná | <input type="checkbox"/> | průměrná | <input type="checkbox"/> | podprůměrná | <input type="checkbox"/> | slabá |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | | | |
| Práce je velmi hezky napsaná, na kvalitní lingvistické a stylistické úrovni, jen minimální počet překlepů. | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|
| 11. Celkové hodnocení disertační práce | | | | | | | | | |
| Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka: | | Prokázal/a | <input checked="" type="checkbox"/> | Neprokázal/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 |
| Zdůvodnění a komentář: | | | | | | | | | |
| Jedná se o velmi pěkně koncipovanou práci zabývající se aktuální tematikou. Její přínos pro další diagnostiku a management uvedených vzácných onemocnění hodnotím jako pozitivní. Doktorandka ukázala strukturované a kritické vědecké myšlení, práce je velmi logicky a dobře koncipována. | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| 12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce | |
| Práce je originální. Citace jsou uvedeny správně s respektováním citačních pravidel. | |

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

| |
|--|
| 14. Otázky k obhajobě |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Doktorandka udává častý výskyt migrény před klinickou manifestací stroke-like epizod u MELAS. Lze si tuto časovou následnost nějak vysvětlit? V práci je uvedeno, že toto pozorování umožní zahájit časné terapeutické intervence se zabráněním progresu nemoci, jak konkrétně? 2) Psychiatrické komorbidity u MELAS jsou dle výsledků relativně časté a mohou významně snižovat kvalitu života pacientů s MELAS. Jaké postupy doktorandka navrhuje v jejich diagnostice a v které fázi onemocnění je uplatnit? 3) Nadnárodní registry jsou v problematice vzácných onemocnění velmi cenné, umožní získat větší počet pacientů, což je vzhledem k prevalenci onemocnění velmi náročné. Jaké komplikace a překážky vnímá doktorandka jako zásadní v tvorbě a vedení těchto registrů? |

Datum: 30.10.2024

Jméno a podpis oponenta:

