

Oponentský posudek disertační práce

Autor: MUDr. Ledjona Toni

Univerzita Karlova

2. Lékařská fakulta

Pediatrická klinika FN Motol

Název práce: *Etiologie, patofyziologie a postnatální terapie intrauterinní růstové retardace s postnatálním růstovým selháním*

1. Základní charakteristika a cíle disertační práce

Předložená disertační práce „*Etiologie, patofyziologie a postnatální terapie intrauterinní růstové retardace s postnatálním růstovým selháním*“ byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na *Pediatrické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy*.

Disertační práce má 119 stran, které obsahují standardní strukturu disertačních prací. V seznamu literatury je uvedeno 241 citací. Práce obsahuje 8 publikací s doprovodnou diskusí, které jsou podkladem disertační práce, z toho 3 publikace jsou s IF.

Práce vznikla za podpory grantů *AZV č. 18-07-00283 a GAUK č. 408120*.

Grafická a formální stránka je velmi dobrá a nelze jí nic zásadního vytknout. Zcela odpovídá současným kritériím a požadavkům pro vědeckou práci a kandidátskou disertační práci.

Hlavním cílem předkládané práce MUDr. Ledjoni Toni bylo zkoumání genetické etiologie SGA-SS (small for gestational age with short stature) v unikátní velké kohortě 176 pacientů léčených růstovým hormonem na *Pediatrické klinice FN Motol (r. 2008-2018)* pomocí metod sekvenování nové generace a metylačními studii. V dalších dílčích částech projektu se autorka zabývala významem acidolabilní podjednotky (ALS) ternárního komplexu IGF-1/IGFBP3/ALS v diagnostice a léčbě dětí s poruchou růstu; účinkem léčby růstovým hormonem u podskupiny dětí SGA-SS s patogenní variantou genu *NPR2* (gen kódující receptor pro natriuretický peptid typ C); analýzou efektu léčby růstovým hormonem u 397 dětí SGA-SS s ukončeným růstem z dat české národní databáze REPAR a prvními zkušenostmi s dlouhodobě působícím růstovým hormonem u dětí. Součástí disertační práce je také kazuistika pacienta SGA-SS se vzácným syndromem předčasného stárnutí (Hutchinson-Gilford progeria syndrom).

Řešená problematika předkládané práce je z odborného hlediska v současné době velmi aktuální. SGA-SS je nejzávažnější formou růstové poruchy s narušením prenatalní i postnatalní fáze růstu. Zkoumání etiologie SGA-SS, díky novým možnostem genetického výzkumu v posledních letech, může zásadním způsobem přispět k poznání fyziologie a patofyziologie lidského růstu.

1. Poznámky a připomínky k disertační práci

Téma práce, její cíle, zpracování a výsledky lze považovat z řady hledisek za velmi přínosné, v některých aspektech průlomové a s dopadem do klinické praxe.

Tato práce přináší nový pohled na problematiku malého vzrůstu navazující na intrauterinní růstovou restrikcí (SGA-SS). V unikátní kohortě 176 pacientů SGA-SS byla genetická etiologie objasněna u 74/176 (42%) dětí. Práce prokázala, že v řízení růstu hraje ústřední roli růstová ploténka, významný podíl pak geny osy GH-IGF-1, osy štítné žlázy a dále geny zodpovědné za intracelulární regulaci a signalizaci.

Vedlejší projekty práce byly zaměřeny na další aspekty etiologie, diagnostiky a léčby růstové poruchy, zejména u dětí SGA-SS.

Práce nepotvrdila korelaci mezi nízkou koncentrací ALS v krvi a genetickým defektem v genu *IGFALS*. Měření ALS tedy není efektivní pro detekci mutací *IGFALS*. Práce dále potvrdila, že hladiny ALS korelují s hladinami rutinně stanovovaného IGF-1, takže pravidelné vyšetřování ALS nepřináší žádnou přidanou hodnotu.

Práce dále hodnotila účinek léčby růstovým hormonem u podskupiny dětí SGA-SS s patogenní variantou genu *NPR2*, který kóduje receptor natriuretického peptidu typu 2. Varianty genu způsobují malý vzrůst u přibližně 5% dětí s familiárně malým vzrůstem a odpověď na léčbu růstovým hormonem je slibná.

Analýza efektu léčby růstovým hormonem u 397 dětí SGA-SS s ukončeným růstem z databáze REPAR potvrdila pozitivní vliv na finální výšku těchto dětí. Při ukončení léčby většina pacientů dosáhla výšky nad -2 SDS, v rozmezí hodnot běžné populace. Práce potvrdila, že o efektu léčby rozhoduje především prepubertální složka růstu. Časná diagnóza a včasné zahájení léčby růstovým hormonem má proto zásadní význam.

Účast autorky v mezinárodní multicentrické klinické studii k posouzení léčby dlouhodobě působícím růstovým hormonem somatogonem s aplikací jednou týdně potvrdila pokles subjektivně vnímané zátěže pro dítě a rodinu na jednu třetinu ve srovnání s každodenní aplikací růstového hormonu.

Materiál, definice pojmů, metody, statistická analýza a výsledky jsou velmi dobře a přehledně zpracovány a dobře formulovány. Diskuse je velmi pečlivě zpracována a jasně diskutuje získané výsledky ve srovnání s literárním údaji a ukazuje na hluboké znalosti studované problematiky.

Otázky oponenta:

1.

Jaké jsou další vědecko výzkumné záměry a cíle z hlediska dalšího rozpracování tematiky na základě získaných výsledků a závěrů práce?

2.

Budete nebo již provádíte rutinně na Vašem pracovišti rozšířené genetické vyšetření u dětí s SGA-SS?

2. Souhrn

Cíle disertační práce byly splněny v plném rozsahu a předložené disertační práci není co vytknout. Disertační práce odráží mnohaletý cílený a komplexní zájem, klinickou a vědecko-výzkumnou aktivitu MUDr. Ledjoni Toni v oboru dětského lékařství a dětské endokrinologie. V předkládané práci MUDr. Ledjona Toni prokázala vynikající schopnost vědecko-výzkumné práce, potvrzuje svůj potenciál pro budoucí výzkumnou práci a nelze než pográtulovat k prezentovaným výsledkům a závěrům.

3. Závěr

MUDr. Ledjona Toni splnila všechny základní cíle formulované v disertační práci. Předkládaná práce je na velmi vysoké úrovni a jednoznačně ji doporučuji k obhajobě před komisí pro obhajoby disertačních prací.

V Plzni dne 7.11. 2024

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň

