



Posudek dizertační práce

Kandidátka pro udělení titulu Ph.D: MUDr.Ledjona Toni

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

Hlavním tématem dizertační práce je analýza genetických, diagnostických a terapeutických aspektů u dětí s intrauterinní růstovou retardací s následným postnatálním růstovým selháním (small for gestational age-short stature, SGA-SS). Dizertační práce je předkládána jako komentovaný soubor prací, obsahuje 16 stran úvodu, hypotéz a metodologie, 8 publikací kandidátky v tuzemských a zahraničních recenzovaných časopisech a dále 4 stran diskuse se závěru. Dr.Toni je hlavní autorkou či spoluautorkou 3 originálních studií v zahraničních časopisech s IF (2x v kategorii Q1 a 1x v Q3), hlavní autorkou či spoluautorkou 4 originálních sdělení v tuzemských časopisech bez IF a hlavní autorkou přehledového článku v Česko-slovenské pediatrii. Po stránce formální je práce přehledná, obsahově a stylisticky vyvážená, s ojedinělými drobnými nedostatky (str.18-poslední řádek: odkaz na obrázek 4, který v dizertační práci není uveden; str.19: začátek odstavce 1.3.2: „Jendou“ místo „Jednou“).

V originálních pracích publikovaných v zahraničních časopisech se kandidátka zaměřila na studium etiopatogenese SGA-SS i dalších poruch růstu. Dr.Toni analyzovala genetickou architekturu SGA-SS v souboru 176 pacientů (tj. tria s dostupností vzorků od obou rodičů). S týmem spolupracovníků zjistila pomocí pokročilých metod genetickou příčinu u 42 % dětí. U těchto dětí byla prokázána klíčová role genů podílejících se na vzniku Silver-Russellova syndromu, vývoji hypofýzy, funkci růstové ploténky, osy thyreoidální i osy GH-IGF-1, SHOX signalizace a dalších procesů. V další práci se Dr.Toni podílela na studii familiárního nízkého vzrůstu a se spolupracovníky prokázala u 6% pacientů patogenní varianty v receptoru pro natriuretický peptid; tito pacienti odpovídali příznivě na terapii růstovým hormonem. Další prací kandidátky je kazuistika pacienta s ultrazácným progerickým syndromem, u něž prokázala deficit růstového hormonu a pouze přechodný terapeutický účinek jeho podávání.

Originální práce publikované v tuzemských časopisech byly zaměřené na studii diagnostického významu stanovení acidolabilní podjednotky ternárního kompoexu IGF-1/GFBP-3/ALS pro možnou detekci pacientů s patogenními variantami v genu *IGFALS*, zkušenosti pacientů s podáváním dlouhodobě působícího růstového hormonu (somatrogenem), a také zhodnocení efektivity dlouhodobé léčby pacientů s SGA a SGA-SS růstovým hormonem na pubertální a dospělé výšku s využitím dat z národní databáze REPAR. Velmi oceňuji graficky zdařilou přehledovou studii o genetických determinantách růstu a genetické architektuře poruch růstu v časopise Česko-slovenská pediatrie. Tento článek shrnuje poznatky pro pediatrickou veřejnost.

Práce dr.Toni přinesla nové originální poznatky o genetické etiologii, diagnostických aspektech a terapii růstových poruch u dětí, zejména u dětí s SGA-SS a SGA a přispěla též k informování tuzemského pediatrického terénu o poruchách růstu.

Předložená dizertační práce splňuje dle názoru oponenta jednoznačně kritéria pro udělení titulu Ph.D.

Otázky pro kandidátku:

1. Na straně 19 zmiňujete akromezomelickou dysplasiu typu Maroteaux u pacientů s homozygocíí pro mutace v genu *NRP2*. Je tento fenotyp podobný mukopolysacharidose VI (Maroteaux-Lamy) způsobené deficitem arylsulfatázy B? Pokud ano, lze najít nějaké podobnosti v patogenezi těchto nemocí?
2. Mají vazebné proteiny z rodiny IGFBP i jiné ligandy kromě IGF a jsou případně známe inteakce event.jiných ligandů s vazbou IGF?
3. Můžete, prosím, okomentovat, zda nález „partial empty sella“ byl u pacienta s progerií náhodným nálezem nebo zda může souviset s dysfunkcí laminů?

V Praze dne 14.11.2024



prof.MUDr.Viktor Kožich, CSc.