

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Miroslavy Balaščakové

„CYSTICKÁ FIBRÓZA A NOVOROZENECKÝ SCREENING CYSTICKÉ FIBRÓZY V ČR“

Práce byla vypracována pod vedením Prof. MUDr. Milana Macka Jr., DrSc. na předním pracovišti zabývajícím se problematikou cystické fibrosy, na Ústavu biologie a lékařské genetiky 2.LF University Karlovy v Praze.

Dr.Balaščaková se při studiu cystické fibrosy zaměřila na následující okruhy a cíle:

- 1/ zavedení celoplošného novorozeneckého screeningu a zhodnocení jeho dopadu
- 2/ stanovení evropských doporučení pro sledování pacientů s atypickými formami onemocnění
- 3/ studium dalších genů podléhajících se na atypických formách onemocnění
- 4/ studium populační genomiky české populace z hlediska novorozeneckého screeningu

Rozsah práce a publikační činnost autora

Práce obsahuje úvod shrnující problematiku cystické fibrosy a novorozeneckého screeningu. Autorka podrobně shrnuje klinické, genetické, biochemické a molekulární aspekty cystické fibrosy. Podrobně jsou charakterizovány klinické formy a současné názory na patogenezu cystické fibrosy v důsledku deficitu CFTR. Je osvětlena možná role dalších proteinů při vzniku tkáňového poškození. Autorka se dále zabývá problematikou novorozeneckého screeningu, vysvětluje myšlenky, které jsou podkladem pro racionální provádění celopopulačního screeningu a aplikuje je na cystickou fibrosu. Zabývá se také situací v České republice a předkládá přesvědčivé argumenty pro zavedení novorozeneckého screeningu cystické fibrosy. Literární úvod je podrobný a informativní a představuje více než dostatečné shrnutí problematiky jež je předmětem práce.

Důležitou částí práce jsou přiložené publikace, které jsou detailněji popsány níže. Práce se zabývají neonatálním screeninem (2 práce kde je Dr.Balaščaková mezi primárními autory, 2 práce kde autorka byla členkou panelu, který poskytl data pro formování evropského doporučení pro atypické formy cystické fibrosy po novorozeneckém screeningu), studie popisující mutace v ENaC u pacientů s fenotypem podobným cystické fibrose a 2 práce zabývající se genetickou strukturou evropské populace. Rozsáhlá publikační činnost autorky dokumentuje její široké zájmy a schopnost studovat problém různými přístupy. Těžištěm její práce je však nepochybně novorozenecký screening cystické fibrosy. Publikace jsou uveřejněny ve vysoce kvalitních zahraničních časopisech s impakt faktorem, práce publikovaná v česko-slovenském pediatrickém časopise nepochybně přispěla k informovanosti české lékařské populace o problematice screeningu.

Zbývajících částmi disertační práce jsou diskuse a závěr, kde jsou shrnuty dosažené výsledky.

Stručné zhodnocení publikací, které jsou součástí disertační práce

1. Klíčovou publikací je práce (Balaščaková et.al. , Journal of cystic Fibrosis 8, 2009 224-227), která popisuje pilotní zkoušku novorozeneckého screeningu v České republice, podrobně analyzuje výsledky a předkládá argumenty pro nutnost novorozeneckého screeningu cystické fibrosy v ČR, mimo jiné i na základě zhodnocení trendů ve zachytu symptomatických pacientů v porovnání s minulostí. V práci jsou také vysvětleny možné důvody nižší pozorované incidence v kontrastu s výsledky epidemiologických studií.
2. Druhá práce (Ces Slov Pediat 62, 2007, 187-195) se také zabývá novorozeneckým

- screeningem a podrobně rozebírá a zdůvodňuje protokol diagnostického postupu.
3. Další práce je survey novorozeneckého screeningu v Evropě (Journal of Cystic Fibrosis 6 (2007) 57 – 65), kde dr.Balaščaková byla členkou panelu.
 4. Následující práce (Journal of Cystic Fibrosis 8 (2009) 71 – 78) má podobný charakter. Dr.Balaščaková spolu se svým školitelem byli členy panelu evropských expertů, kteří formulovali evropský konsensus pro sledování pacientů s atypickými formami cystické fibrosy .
 5. Práce (HUMAN MUTATION, Vol. 30, No. 7, 1093–1103, 2009), jejíž je dr.Balaščaková spoluautorkou, se zabývá vyšetřením mutací ENaC u pacientů s onemocněním podobným cystické fibrose a je také diskutována níže. Tato práce osvětluje molekulární podstatu onemocnění u některých pacientů, u kterých byla nalezena jen jedna mutace v genu pro CFTR a současně nesou „hyperaktivní alelu“ v ENaC. To svědčí pro to, že za vznikem příznaků obvykle asociovaných s cystickou fibrosou mohou být i mutace v jiných genech. Práci považuji za důležitou v evropském a světovém kontextu.
 6. Tato práce, jejíž je dr.Balaščaková spoluautorkou, se zabývá korelací mezi geografickou a genetickou strukturou v Evropě (Current Biology Vol 18, 2008, 1242). Práce přináší poznatky, které jsou důležité pro pochopení evropské populační historie. Poznání populační historie je nepochybně důležité pro distribuci mutantních alel v Evropě a v české a moravské populaci (tím se práce nezabývá, ale je tím vysvětlena autorčina motivace se touto problematikou zabývat).
 7. Poslední práce (European Journal of Human Genetics (2009) 17, 967 – 975) se rovněž zabývá populační genetikou Evropské populace a navazuje na předchozí článek. Autoři práce se snaží definovat sadu SNP , která by predikovala nejlépe geneticky odpovídajícího partnera pro case-control studie, zkoumají rovněž distribuci takovýchto partnerů v evropských subpopulacích.

Aktuálnost zvoleného tématu a aplikace výsledků v praxi

Dr. Balaščaková se zabývala medicínsky velmi aktuálním tématem, novorozeneckým screeningem, ve kterém došlo v uplynulém desetiletí k velkým změnám. Konečným výsledkem byla modifikace klasických Wilson-Jungerových kritérií, která byla pokládána za nedotknutelná po desetiletí a do praxe byl zaváděn screening i u onemocnění, která jsou hůře léčitelná, ale u kterých včasná diagnostika může podstatně zlepšit prognosu pacientů či poskytnout možnost prenatální diagnostiky v dalším těhotenství rodičů. Tyto radikální změny jsou nepochybně motivovány zčásti technologickým pokrokem, jakým je například dostupnost nové generace hmotových spektrometrů umožňujících automatickou detekci desítek metabolitů z krevního papírku, ale i zásadním přehodnocením etických a filozofických východisek, která jsou podkladem neonatálního screeningu. Z tohoto pohledu je práce Dr.Balaščakové skutečně velmi aktuální. Cystická fibrosa nesplňuje „klasická“ kritéria pro screening a její zařazení do novorozeneckého screeningu bylo a je v řadě zemí předmětem diskuse.

Dr.Balaščaková se významně podílela na pilotní studii screeningu cystické fibrosy v České republice. Spolu se svými spoluautory pečlivě zhodnotila důvody pro a proti zavedení screeningu a její práce byla jedním z faktorů jež vedly k rozhodnutí o zavedení screeningu cystické fibrosy v této zemi. Její výsledky a závěry přispěly k formulování evropského konsenzu k postupu u pacientů s atypickými formami cystické fibrosy.

V další práci, jejíž je spoluautorkou, se dr.Balaščaková podílela na analýze pacientů s onemocněním podobným cystické fibrose, což vedlo ke zjištění, že i mutace v jiných genech než CFTR mohou vést k tomuto fenotypu. To je nesmírně zajímavé zjištění a otvírá cestu k diagnostice u pacientů u nichž byla nalezena jen jedna mutace v genu pro CFTR. To je velmi důležité pro stanovení diagnosy u těchto pacientů, u nichž zatím nebylo možné identifikovat etiologii jejich obtíží.

Souhrn

Disertační práce je připravená velmi pečlivě a má vynikající vědeckou úroveň. Předložené publikace prošly kritickým hodnocením v renomovaných zahraničních časopisech, což vše jednoznačně svědčí pro to, že autorka má hluboké znalosti oboru včetně laboratorních, populačně genetických a statistických metod a věnuje pozornost přenášení výsledků výzkumu do zdravotnické praxe. Práce přináší nové prioritní poznatky a její aplikace má zásadní společenský význam v zavedení novorozeneckého screeningu cystické fibrosy v České republice. Autorka nepochybně splnila cíle, které si vytkla.

Práce je po formální i formulační stránce pečlivě vypracována a nemám k ní žádné výhrady. Doporučuji proto tuto práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit MUDr. M. Balaščakové titul PhD.

V Praze 3.9.2010

MUDr. Martin Hřebíček