



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Oponentský posudok na dizertačnú prácu MUDr. Martina Magnera

**VÝZNAM MERANIA LAKTÁTU V DIAGNOSTIKE MITOCHONDRIÁLNYCH
OCHORENÍ U DETÍ**

MUDr. Martin Magner

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc

Predložená dizertačná práca MUDr. M. Magnera bola vypracovaná na Klinike detského a dorastového lekárstva 1. LF UK a VFN. Je písaná v anglickom jazyku a je tvorená ôsmimi kapitolami: Úvod, Ciele práce, Metódy a materiál, Výsledky a diskusia, Záver a praktický dopad práce, Zoznam publikácií autora, Zoznamom použitej literatúry, a je doplnená prílohou s reprintami kľúčových publikácií autora. Pred obsahom je vložené Prehlásenie autora, Identifikačný záznam, Poďakovanie a Zoznam skratiek. Práca má bez príloh 80 strán, 10 ilustrácií a 10 tabuliek. Zaoberá sa úlohou vyšetrenia hladiny laktátu v diferenciálnej diagnostike detí s mitochondriálnym ochorením.

Úvod práce je rozdelený dvoch tématických okruhov. Prvá časť sa venuje histórii mitochondriálneho výzkumu, poskytuje stručný náhľad do histórie, štruktúry a fungovania mitochondrií so zameraním na oxidatívnu fosforyláciu, venuje sa genetickým špecifikám mitochondrií. Na konci tejto časti sú priblížené klinické aspekty mitochondriálnej medicíny s prehľadom incidencie, manifestácie, laboratórnej diagnostiky a súčasných možností liečby mitochondriálnych chorôb u detí. Druhá časť Úvodu sa venuje problematike metabolizmu

laktátu a jeho regulácie, vzťahu laktátu k acidobázickej rovnováhe, etiológii zvýšených hladín laktátu, so zameraním na pôvod laktátu u porúch oxidatívnej fosforylácie.

Celý Úvod je spracovaný prehľadne. Široká problematika je v jednotlivých kapitolách priblížena stručne, ale zároveň dostatočne oboznámi čitateľa s teóriou mitochondriálnej medicíny pred praktickou časťou práce. Štylisticky možno autorovi vytknúť nedostatočnú náväznosť jednotlivých kapitol.

V kapitole **Ciele práce** si autor stanovil tri hlavné body výzkumu: A: Analyzovať význam vyšetrenia hladiny laktátu v diferenciálnej diagnostike u detí s mitochondriálnym ochorením a deťmi s inými ochoreniami; B: charakterizovať rozdiely hladín laktátu u rozdielnych mitochondriálnych syndrémov; C: charakterizovať klinické a laboratórne data novorodencov s mitochondriálnym ochorením a navrhnúť nové diagnostické algorithmy.

V kapitole **Metódy a materiál** je popísaný súbor pacientov a laboratórne metódy, ktoré boli vykonané v spolupráci s Mitolabom Kliniky detského a dorostového lekárstva a Ústavom dedičných a metabolických porúch. Autor je predovšetkým klinickým lekárom, z textu práce však možno využiť úzku spoluprácu s laboratórnymi pracovníkmi.

Výsledky a Diskusia sú sumarizované na desiatich stranách. Sú rozdelené do troch celkov podľa stanovených cieľov. Odpovede na vymedzené otázky sú podávané formou stručného, ale výstižného komentára k jednotlivým publikovaným prácam. Sú doplnené návrhom diagnostického algoritmu u novorodencov s podozrením na mitochondriálne ochorenie (MO). Najväčší prínos práce vidím v kľúčovej publikácii autora, ktorej výsledky potvrdzujú úlohu vyšetrenia laktátu v likvore ako diferenciálneho diagnostického markeru detí s epilepsiou a detí s MO a manifestáciou záchvatovitých prejavov. Práca bola prevedená na veľkom súbore 107 detských pacientov s vyšetrením laktátu v likvore a v krvi. Časť detí s MO mala v likvore laktát len mierne zvýšený, autor ďalej diskutuje, že laktát v telových tekutinách môže byť u detí s MO len intermitentne. Práca ďalej potvrdila už predtým známy fakt, že u dvoch tretín detí s mitochondriálnou poruchou bola hladina laktátu v likvore vyššia ako v krvi. Možno povedať, že vlastné výsledky práce poskytujú odpovede na otázky vymedzené ako ciele dizertačnej práce.

Zo zoznamu publikácií autora je zrejmé, že MUDr. M. Magner sa nezaobrá iba problémom MO, ale i širokou problematikou dedičných metabolických porúch, čo je čiastočne dané charakterom pracoviska. Práce boli publikované v zahraničných odborných časopisoch s vysokým impakt faktorom (napr. Magner M. et al. 2010, Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inher Metab Dis.*, IF 3,598; Čížková et al. 2008, Mutations in TMEM70 cause isolated deficiency of F1F0 ATP synthase and neonatal mitochondrial encephalo-cardiomyopathy, *Nat Genet.*, IF 30,259).

Prehľad literatúry je dostačujúci, súčasný a je bez chýb.

Komentár:

K predloženej práci mám nasledujúce dotazy :

- V celej práci sa diskutuje hlavne vyšetrenie laktátu v likvore a v krvi. Mohol by autor okomentovať vyšetrenie laktátu, prípadne iných metabolitov typických pre mitochondriálne ochorenie v moči?
- Aké sú súčasné možnosti prenatalnej diagnostiky u detí s mitochondriálnym ochorením s preukázanou mutáciou v mitochondriálnej DNA?

Celkovo prácu MUDr. Martina Magnera možno hodnotiť ako úspešnú. Prvú časť jej literárneho prehľadu možno po úprave použiť ako stručnú príručku pre oboznámenie začínajúceho lekára s problematikou mitochondriálnych chorôb. Výsledky práce odpovedajú na vytýčené otázky, boli publikované v zahraničných časopisoch s impakt faktorom a majú priamu klinickú aplikáciu v diagnostike mitochondriálnych chorôb u detí. Práca rozsahom a kvalitou splňuje požiadavky kladené na dizertačnú prácu.

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.



V Prahe, 5. decembra 2011

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lekárskej genetiky
1. lekárska fakulta University Karlovy v Praze