



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Tel: 2 24967173; Fax: 2 2496 8141

Oponentský posudok

Téma

Nové ultrazvukové markery aneuploidí v prvním trimestru gravidity

New Aneuploidy Ultrasound Markers in First Trimester of Pregnancy

Dizertační práce

Obor: Experimentální chirurgie

MUDr. Miroslav Břešťák

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a VFN

Školitel: Prof. MUDr. Pavel Calda, CSc

Popis kandidátskej dizertačnej práce

Kandidátská dizertačná práca je členená do 5 oddielov na 40 stranách, obsahuje 2 tabulky a 4 obrázky. Autor cituje 76 literárnych zdrojov. Súčasťou kandidátskej dizertačnej práce je 10 publikácií, z toho 5 publikácií v renomovaných zahraničných časopisoch s IF 3.278-1.311. V dvoch publikáciách v renomovaných časopisoch je MUDr.M. Břešťák ako prvý autor a všetky publikácie sa venujú prenatalnej diagnostike.

Podrobný rozbor

Jazyk a formálna úprava dizertačnej práce

Práca je napísaná v angličtine, je logicky štrukturovaná, usporiadanie jednotlivých častí textu a jeho členenie na kapitoly a podkapitoly je účelné a prehľadné. Štruktúra práce koresponduje s obsahom uvedeným na začiatku práce. Literárne odkazy spĺňujú formálne požiadavky. Jazyková úroveň práce je dobrá, text je zrozumiteľný, autor sa vyjadruje vecne a výstižne. Je dokladom toho že, príprave dizertačnej práce bola venovaná značná pozornosť. v angličtine.

Vecné pripomienky: K formálnej ani k vecnej stránke práce nemám pripomienky.

Aktuálnosť tématu

Téma práce je zamerané na problematiku prenatalnej diagnostiky chromozómových aneuploidí. Chromozómové numerické aberácie patria k najčastejším genetickým ochoreniam, ktoré vznikajú spravidla náhodne. V uplynulých 30-ich rokoch celá rada výskumných prací bola zameraná na rozvoj skriningových metód, ktoré umožnia vybrať skupinu tehotných žien s vysokým rizikom vývojových väd a geneticky podmienených ochorení pre plody. Významným pokrokom v prenatalnej medicíne bolo zavedenie I. trimestrového screeningu, ktorý je k dispozícii tehotným ženám jak s vyšším rizikom chromozómálnej aberácie, tak ženám s nízkym rizikom. Ukazuje sa, že kombinovaný I. trimestrový screening umožní až 80% záchyt plodov s trizómiou 21, čo sa významne odrazilo v poklesu narodených detí s Downovým syndrómom. Štatisticky ide o dramatický pokles živo rodených detí jak s numerickými chromozómovými aberáciami, tak aj pomerne spoľahlivý záchyt ďalších chromozómových chýb a kongenitálnych anomálií. Dôležitou súčasťou prenatalného skriningu je vizualizácia plodu ultrazvukom. Doteraz známe UZ markery aneuploidí spravidla bezpečne zachytia plody s Edwardovým a Patauovým syndrómom (T18 a T13), ale ultrazvuková diagnostika Downovho syndrómu za použitia doteraz známych ultrazvukových markerov nie je vždy spoľahlivá. Preto objav ďalších ultrazvukových markerov umožní presnejší záchyt aneuploidných plodov.

Cielená diagnostika chromozómových aberácií aj v dnešnej dobe vyžaduje invazívne vyšetrenie tehotnej ženy, čo predstavuje riziko 0.5-1% straty plodu. V dobe, kedy ženy odkladajú materstvo a tým sa zvyšujú riziká chromozómových aneuploidí, je rozšírenie spektra ďalších ultrazvukových markerov je nesmierne dôležité. Dlhodobá snaha gyneekológov a genetikov je znížiť počet invazívnych vyšetrení a v prípade indikovaného invazívneho vyšetrenia znížiť riziká pre plod. S tým súvisí aj ďalšia významná výskumná časť a to použitie vakuovaných skúmaviek pri invazívnom vyšetrení.

Naplnenie cieľov dizertácie

Autor si stanovil 2 špecifické ciele.

Prvý cieľ práce je posúdiť hemodynamické parametry fetálneho srdca (frakčné skrátenie srdečných komôr) v prvom trimestri gravidity ako ďalší marker záchytu Downovho syndrómu. Na pomerne veľkom súbore (130 tehotných žien) potvrdil, že hemodynamické parametry srdca je možné objektivizovať už na konci I. trimestru gravidity. Na veľkom súbore žien autor potvrdil, že hodnoty frakčného strátenia ľavej komory u euploidných plodov boli signifikantne nižšie, ako u plodov s trizómiou 21. Štatisticky signifikantný rozdiel medzi týmito dvomi skupinami platí aj pre hodnoty šíjového prejasnenia (NT). Prakticky je možné týmito hemodynamickými meraniami modifikovať riziko chromozomálnych aneuploidí už na konci I. trimestru.

Ďalším skúmaným UZ markerom bola prítomnosť trikuspidálnej regurgitácie, ako signál dilatácie pravej komory srdečnej. Uvedené UZ markery môžu pomôcť k včasnému prenatálnemu záchytu aneuploidných plodov. Zavedenie ďalších ultrazvukových markerov do praxe spresní výsledky skríningu.

Druhým cieľom práce bolo zistenie spoľahlivosti novej metódy odberu plodovej vody a biopsie choria pomocou vakuových zkúmaniek. Na veľkom počte žien sa ukázalo, že táto technika odberu je komfortnejšia pre operátora aj pre ženu, znížilo sa riziko kontaminácie vzorky a následne neúspešných kultivácií vďaka uzavretosti systému a tento odber sa javí ako možnosť zníženia počtu komplikácií pri invazívnom odbere.

Význam pre spoločenskú prax a pre ďalší rozvoj vedy

Práca má nespornú vedeckú hodnotu. Autor získal vlastným meraním a štatistickým hodnotením cenné výsledky, ktoré boli publikované v zahraničných impaktovaných časopisoch a prešli prísnu medzinárodnou recenziou.

Hlavným záverom dizertačnej práce je overenie spoľahlivosti nových ultrasonografických markerov v záchyte fetálnych aneuploidií a posunutie prenatálnych skríninov do včasných týždňov gravidity. Spresnenie skríninových vyšetrení zníži počet diagnostických prenatálnych vyšetrení (AMC a CVS) a s nimi spojené riziká. Ďalšou časťou práce plynule navazuje na cieľnú diagnostiku chromozomových aberácií a zlepšenie techniky invazívneho vyšetrenia.

Schopnosť vedeckej práce a prekázanie hlbokých teoretických znalostí

Autor prekázal schopnosť vedecky pracovať a prekázal hlboké teoretické znalosti zaberajúce široké spektrum problematiky nielen z oblasti ultrazvukovej diagnostiky vrátane fetálnej kardiologie, ale z celej oblasti prenatálnej medicíny. Autor patrí medzi špičkových odborníkov nielen v Českej republike, ale aj v európskom kontexte.

Otázky:

Riziká potratov pri invazívnom vyšetrení sa odhadujú na 0.5-1%. Sú uvádzané čísla rizík stále platné, nepatria už minulosti? Podľa Vašich bohatých praktických skúseností, je rozdiel v rizikách pri CVS a AMC? A aké sú ďalšie faktory, ktoré ovplyvňujú výšku rizika invazívnych vyšetrení?

Početné štúdie neinvazívneho prenatalného testu (NIPT) validujú presnosť záchytu fetálnych aneuploidií za použitia DNA plodu zachytenej z periférnej krvi matky. Doterajšie výsledky tejto metódy sú veľmi optimistické, blížia sa téměr 100 % v záchytu Downova syndromu. Myslíte si, že testy NIPT nahradia v krátkom čase cieleé invazívne vyšetrenie aneuploidií?

A aký je vplyv na úspešnosť záchytu fetálnej aneuploidie pomocou NIPT v závislosti na gestačnom týždni a hmotnosti matky?

Záver:

Dizertačná práca MUDr. Miroslava Břešťáka prináša originálne a významné poznatky na úrovni národnej a medzinárodnej. Dizertant se zhostil vytýčených cieľov výborne, prekázal schopnosť vedeckej práce. Autor nepochybne preukázal predpoklad k samostatnej tvorivej vedeckej práci.

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

V Prahe, 25.4. 2015

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN