

## Oponentský posudek disertační práce

### ***Molekulárně genetická vyšetření u českých pacientů a rodin***

#### ***s vrozenou ztrátou sluchu a bez mutací v GJB2 genu***

**MUDr. Radka Pourová**

DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

### **Rozsah práce a dokumentace**

Disertační spis je koncipován jako shrnutí autorčiných poznatků a výzkumu o problematice dědičné ztráty sluchu, zejména o chorobách způsobených mutacemi v genu *SLC26A4* tj. Pendredově syndromu (PS) a nesyndromové ztrátě sluchu typu 4 (DFNB4). Pendredův syndrom je autosomálně recesivně dědičné onemocnění projevující se sensorineurální poruchou sluchu (jako následek abnormality vnitřního ucha – rozšířeného vestibulárního akveduktu a/či Mondiniho dysplazie) a strumy.

Velmi detailně na 38 stranách zpracovaný Úvod obsahuje první část o vrozené ztrátě sluchu obecně (30 stran), která shrnuje problematiku vrozené ztráty sluchu pomocí přehledu nejčastějších syndromů spojených se ztrátou sluchu a přehledu všech dosud identifikovaných jednotek nesyndromové ztráty sluchu. Ve druhé části (strany 42 – 49) je shrnut přehled dosud známých poznatků o klinických projevech a molekulárně genetických příčinách PS a DFNB4.

Dále navazují Východiska a Cíle práce, kde je definována problematika nesyndromové ztráty sluchu v ČR a cíle jsou shrnuty v 7 bodech. Autorka se snaží zjistit frekvenci a spektrum mutací v genu *SLC26A4* u českých neslyšících pacientů, zvláště ve skupině uživatelů kochleárních implantátů. Na základě těchto údajů si dává za cíl navrhnout optimální postup pro budoucí efektivní DNA diagnostiku a vytvořit algoritmus péče o pacienty, u kterých budou mutace v genu *SLC26A4* potvrzeny. Vyšetřením dalších pacientů splňujících určená kritéria plánuje jejich ověření a rozšíření známého spektra *SLC26A4* mutací v české populaci neslyšících. Dále ověřuje hypotézu, že mutace v genu *FOXI1* hrají patogenetickou roli u pacientů s PS a DFNB4 v rámci digenního působení s jednou mutací v genu *SLC26A4*. Jako poslední cíl si stanovuje vyšetřit rodiny s více neslyšícími sourozenci a slyšícími rodiči pomocí časově i finančně málo náročných metody STR markerů a na základě zjištění, že se u nich nachází společný haplotyp v lokusu DFNB4, kde leží gen *SLC26A4*, dále postoupit k mnohem náročnějšímu vyšetření pomocí sekvenace.

Praktická část je rozdělena na Metodiku (strany 52-56) a Výsledky souboru 303 pacientů z let 2005 – 2009, který zahrnuje data od 303 pacientů, i dalších 12 pacientů vyšetřených v letech 2010 a 2011 (strany 57-93) doplněné grafem a tabulkami. Část výsledky je velmi obsažná, obsahuje však četné formulace, které spíše patří do Diskuze, protože se nejedná jen o popis vlastních výsledků

práce a některé výsledky jsou již okomentovány v kontextu s dosavadními znalostmi problematiky či literárními údaji.

Diskuze (strany 94-104) je opět velmi podrobná, zaměřuje se zejména na spektrum a patogenitu mutací *SLC26A4*, frekvenci mutací ve vyšetřeném souboru, frekvenci heterozygotů *SLC26A4*, korelaci genotypu a fenotypu a na závěr i možnými klinickými dopady studie.

V Závěru se odrážejí všechny stanovené cíle práce. Bylo zjištěno, že mutace genu *SLC26A4* jsou druhou nejčastější příčinou nesyndromové AR ztráty sluchu v České republice. Byl navržen screening a algoritmus péče o tyto pacienty, aby bylo možno zahájit dispenzární péči s cílem omezit riziko rozvoje patologie štítnice.

Literatura obsahuje vysoký počet 354 aktuálních citací dané problematiky.

### **Celkové hodnocení práce**

Podkladem práce jsou dvě originální publikace v kvalitních časopisech s IF (2,6; 1,6), jedné je doktorandka hlavním autorem, a jedna publikace v českém časopise bez IF.

Téma předkládané disertační práce je velmi vhodně zvoleno. Problematika vrozené ztráty sluchu jako nejčastější smyslové vady je stále velmi aktuální. Obdobná práce zaměřená na nesyndromovou ztrátu sluchu v ČR mi není známa. Unikátní je zejména rozbor souboru 131 pacientů s kochleárním implantátem.

Metodicky je práce dobře zpracována. Cíle, které si autorka stanovila, jsou zodpovězeny ve výsledcích. Práce je zpracována přehledně, je psána dobrou češtinou. Je nutno zmínit, že kladem práce je velikost souboru (více než 300 pečlivě vyšetřených pacientů).

Velmi pozitivně hodnotím klinické nasměrování výsledků se snahou o zavedení screeningu genu *SLC26A4* u novorozenců a návrh konkrétního algoritmu dispenzarizace s cílem adekvátní sluchové rehabilitace a snahou ovlivnit vývoj strumy.

Dovolil bych si oponovat konstatování doktorandky uvedenému na závěr kapitoly 5.5 Diskuze – Klinické dopady studie: „V případě prvních známek postižení štítné žlázy je pacient předán do péče dětského endokrinologa, který včasnou substituční léčbou zamezí vzniku strumy a nutnosti tyroidektomie v dospělosti.“ Pravdou je, že ani řádná substituční léčba nemusí vývoji patologické přestavby a růstu parenchymu štítnice zabránit. Bohužel část správně konzervativně léčených pacientů se nevyhne tyroidektomii, která je spojena s významnými chirurgickými riziky (zejména riziko poranění nervus laryngeus recurrens a příštítných tělísek).

Práci lze vytknout minimum formálních nedostatků:

str. 50                                      přepis „ této části stude“ místo „této části studie“

str. 105                                      přepis „zahájena spolupráci“ místo „zahájena spolupráce“

str. 109                                      neúplné citace Astl J. et al. 1996, Astl J. et al. 2004

### **Otázky na autorku disertační práce:**

Je známo, jaká je situace ohledně screeningu a dispenzarizace Pendredova syndromu v jiných rozvinutých státech Evropy a světa? Jsou finanční náklady na tato opatření adekvátní medicínskému benefitu vzhledem k frekvenci výskytu onemocnění?

### **Závěr**

Předkládaná disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Práce splňuje podmínky studia v doktorském studijním programu Univerzity Karlovy v Praze a proto ji **doporučuji k obhajobě** a **doporučuji**, aby MUDr. R. Pourové byl, na základě úspěšné obhajoby, udělen **akademický titul Ph.D.** dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Praze dne 30.5.2014

Prof. MUDr. Jan Plzák, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK v Praze a FN v Motole  
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5