

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Petra Król, lékařka Kliniky dětského a dorostového lékařství

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Název práce: **Biomarkery u dětí se syndromy periodické horečky**

Oponent: odb. as. MUDr. Lenka Krbková, CSc.

Přednostka Kliniky dětských infekčních nemocí

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Předložená dizertační práce má celkem 90 stran textu, z toho je 63 stran vlastního textu, dále seznamy zkratk (vhodné vypsát anglické zkratky i česky), 16 stran literatury, která obsahuje asi 150 citací, jsou seřazeny abecedně. Citace časopisů nejsou uvedeny dle mezinárodní normy – časopisy jsou vypisovány celým názvem, nikoliv mezinárodní zkratkou, jen výjimečně ano. Pouze asi jedna čtvrtina citací je z posledních 5 až 6 let, ale pravděpodobně je dáno poměrně novým tématem práce. Další strany prezentují publikace, z nichž je autorka disertační práce uvedena jako první autor u jedné publikace s IF 2,973 a u dvou publikací s IF je spoluautorkou, s celkovým IF 10,132. V seznamu publikací jsou uvedeny další práce na dané téma prezentované v pediatrických časopisech bez IF. MUDr. Petra Król je uvedena jako spoluautorka dalších čtyř publikací s IF bez vztahu k disertaci s celkovým IF 21,864.

Dizertační práce obsahuje velmi podrobnou teoretickou část, která zahrnuje historický přehled, dělení syndromů dle dědičnosti včetně patogenetických mechanismů. Nejpodrobněji je popsána periodická horečka s neznámou etiologií – PFAPA – s aftózní stomatitidou, faryngitidou/tonzilitidou a krční lymfadenopatií.

Vlastní experimentální část práce (strany 26-60) je věnována kapitolám: Materiál a metodika, Výsledky, Diskuse. Práce je doplněna přehlednými tabulkami a grafy. Po formální stránce je dizertace zpracována velmi přehledně, tisk je na barevné tiskárně s umístěním tabulek a grafů přímo do textu, což značně zvyšuje přehlednost práce a urychluje její studium. Některé tabulky jsou ponechány v anglické verzi, pouze popis je česky. Statistické zpracování je standardní. Celkem bylo vyšetřeno 176 dětí se syndromem periodické horečky, 51 z nich bylo z dalšího sledování vyloučeno z důvodů podezření či průkazu monogenního typu horečky nebo z jiných důvodů. Cílem práce bylo sledování zánětlivých parametrů a cytokinového profilu, jejich aktivita v průběhu akutní fáze i klidovém období. Přínosné bylo obzvláště sledování pacientů před a po tonzilektomií. Díky multioborové spolupráci byly vyšetřeny i odstraněné tonzily mikrobiologicky a profil buněk bílé krevní řady pomocí průtokové

cytometrie. Podrobná analýza biomarkerů byla prováděna u 125 dětí s PFAPA syndromem. Sérové hladiny cytokinů jsou graficky na obrázku 4. Subpopulace lymfocytů v tonzilách a periferní krvi (obrázek 6) prokázalo signifikantní rozdíl v CD3 v periferní krvi u pacientů s PFAPA syndromem, procento naivních CD8 bylo signifikantně zvýšené u PFAPA tonzil. Popis ze strany 43 nenavazuje na stranu 44. Všechny rozdíly v T-lymfocytárních subpopulacích byly detekovatelné pouze u PFAPA tonzil. Vyšetření cytokinů v tonzilách neprokázalo rozdíl mezi PFAPA tonzilami a kontrolními vzorky. V periferní krvi byl prokázán rozdíl v hladinách IL-1 β , IL-6 a TNF- α . Bakteriální profil – strana 50 – 51, bakterie nejsou zapsány kurzívou. Pokud se jméno bakterie v textu opakuje, pak se zapisuje pouze první písmeno rodového jména a opakuje se pouze jméno druhové (např. *S. pyogenes*). V terapeutickém postupu byl zhodnocen efekt prednisonu jako příznivý u 94 % dětí. U 18 dětí byla provedena tonzilektomie.

V diskuzi (9 stran textu) jsou srovnány publikované studie s výsledky autorky. Diskuze je vedena pro klinickou i laboratorní část samostatně. V zánětlivých parametrech jsou výsledky obdobné jako v jiných studiích. Kvalitně vedená diskuze o sérových hladinách cytokinů a tonzilárních supernatantech prokazuje znalosti autorky na makromolekulární úrovni.

Drobné připomínky k pravopisu: práce je psána progresivním českým jazykem (pouze slovo dizertace je psáno střídavě se s a z). Sérologická vyšetření (nikoliv serologická), exsudativní (nikoliv exudativní) a nejsou dodržena pravidla psaní procent. Psaní procent: 20% populace se správně píše s mezerou, u 20 % populace znamená u dvaceti procent populace, 20% znamená přídatné jméno dvacetiprocentní. V anglicky psaných textech to někdy není rozlišeno vůbec, někde je tzv. semikoma. Za nevhodné považuje oponent (i Ústav pro jazyk český) slova raš a misdiagnóza.

Vyjádření k zadaným bodům:

- a) Zvolené téma disertační práce je vysoce aktuální. Případů dětí s nevysvětlitelnými periodickými horečkami přibývá a PFAPA syndrom patří do diferenciální diagnostiky opakovaných horečnatých stavů.
- b) Dizertace splnila sledovaný cíl, zhodnotila význam biomarkerů a terapeutické postupy u dětí s PFAPA syndromem.
- c) Zvolené metody zpracování jsou odpovídající počtu vzorků. Analýza sledovaných parametrů je provedena standardními metodami statistického zpracování a vyhodnocena statistickým softwarem.
- d) Zpracované výsledky práce přinesly nové poznatky, důkazem je přijetí výsledků práce do impaktovaných časopisů. Význam pro společenskou praxi – autorka popsala klinické projevy i laboratorní hodnoty poměrně nové jednotky, vypracovala dotazník pro rodiče a na základě výsledků vypracovala léčebný algoritmus.

e) Přípomínky zmíněny konkrétně v textu – viz výše, i přes drobné nesrovnalosti je práce kvalitní, na dizertanta mám následující dotazy:

Proč nepoužívali doporučenou dávku až 2 mg/kg? Obávají se autoři opakovaného podávání prednisonu v krátkém časovém období?

Existuje možnost blokády vysoké produkce prozánětlivého IL-1 u pacientů s PFAPA syndromem?

Zastává autorka patogenetickou teorii multifaktoriální etiologie nebo potenciální genetický původ, i když specifická genetická mutace zatím nebyla odhalena?

f) Po podrobném prostudování dizertační práce na téma:

„Biomarkery u dětí se syndromy periodické horečky“

MUDr. Petry Król jsem dospěla k názoru, že předložená práce splňuje podmínky stanovené vysokoškolským zákonem pro udílení vědeckého titulu Ph.D.

Autorka prokázala samostatnost a pečlivost a má všechny předpoklady pro pokračování dalšího vědeckého výzkumu a osobního vědeckého růstu.

V Brně, 23. 5 2016

Klinika dětských infekčních nemocí LF MU Brno

MASARYKOVA UNIVERZITA
Lékařská fakulta
602 00 Brno, Kamenice 5

72