

Oponentský posudek habilitační práce pana MUDr. Ondřeje Hradského, Ph.D.

„Rizikové faktory vzniku a průběhu zánětlivých střevních onemocnění u dětí“

Prvních 45 stran práce autor věnuje definici typů zánětlivých střevních onemocnění, jejich celosvětové epidemiologii, sumarizuje aktuální názory na dosud stále nejednoznačnou etiologii a patogenezu u naprosto převažující části pacientů, rozebírá možné faktory genetické, faktory vnějšího i vnitřního prostředí. S ohledem na vlastní vědeckou činnost a téma práce je tato část nejhluběji rozpracována, ale ani diagnostika, léčebné přístupy a komplikace léčby nejsou opomenuty. Jedná se o velmi detailní „state of art“ dané problematiky na základě rešerše 257 literárních zdrojů (včetně 19 vlastních). Incidenci a prevalenci nemoci autor shrnul do přehledných tabulek, map a grafů a doplnil vlastní regresní analýzu, kterou prokázal negativní korelaci s průměrnou teplotou daného státu a pozitivní s hrubým domácím produktem. Svou analýzou literárních dat prokázal signifikantní nárůst incidence v průběhu let 2002-2014.

Na dalších 9 stranách autor uvádí výsledky vlastních publikací anotační, ale jednoznačnou formou. Potvrdil asociaci variant genů *NOD2*, *IL23R* a *ATG16K1* u českých pacientů. Naopak nepotvrdil asociaci variant jako predikci selhání léčby infliximabem. Zjistil signifikantně nižší hladiny bilirubinu u pacientů oproti zdravým kontrolám, ale uzavírá, že se jedná spíše o důsledek zánětlivého oxidativního stresu než o jeho příčinu. Prokázal, že obsah kalprotektinu více koreluje s mírou zánětu na mikroskopické než makroskopické úrovni při endoskopii. Podílel se na aktualizaci doporučených klinických postupů, především na zavedení výlučné střevní výživy jako léčebné metody první volby. Prokázal, že histologické skóre při stanovení diagnózy nemá na rozdíl od makroskopického nálezu prediktivní hodnotu z hlediska relapsů. Nenalezl rozdíl ve frekvenci relapsů u pacientů, kteří museli podstoupit ileocekální resekci a léčbou infliximabem/adalimumabem a azathioprinem. Bylo prokázáno, že kvantitativní virémie EBV pozitivně korelovala s infliximabem/adalimumabem, na rozdíl od azathioprinu. Autor dokumentoval, že nejasný výsledek IGRA testu na TBC by neměl vést ke zbytečnému oddalování léčby infliximabem/adalimumabem. Přispíváním dat o českých pacientech do evropského incidenčního registru se podílel na vzniku mezinárodních kritérií a klasifikací. Na rozdíl od jiné studie neodhalil klinicky významnější přínos stanovení koncentrace protilátek proti infliximabu. Prokázal, že suplementace vitamínem D vede u některých pacientů ke zlepšení kostní denzity a svalové síly.

Nejobsáhlejší část předložené práce (cca 2/3 objemu) představuje 15 vybraných autorových publikací uvedených v plném rozsahu, již opublikovaných nebo akceptovaných do tisku. Analýza publikační činnosti autora (bez doporučených postupů -3x a bez „group-authors“ – 4x), HI 7:

Počet publikací	Publikace s IF	První autor	Citace
22	20	9	141 (WoS bez autocitací)
Doporučená oborově specifická minima dle opatření rektora Univerzity Karlovy č. 9/2014			
20	8	4	25

Všechny publikace s IF jsou původními pracemi a všechny mají IF > 0,5. Další původní vědeckou práci má habilitant tč. v recenzním řízení v mezinárodním časopise s IF.

K věcné části habilitační práce nemám připomínky. K formální bych si dovolil upozornit autora na několik překlepů: str 3 a 4: „výsledů“; str 17: „zahrnovaly pacienty s center“; str 21: „antioxidačních“; str 14 „danného“ a str 24 „dedičnosti“. To však nijak nesnižuje celkovou vědeckou hodnotu.

Závěr:

Habilitační práce pojednává o aktuálním tématu pediatrické gastroenterologie s mezinárodně významným příspěvkem autora k analýze prevalence a identifikaci etiologických faktorů zánětlivých střevních onemocnění, které u převažující většiny pacientů nejsou dosud jednoznačně uchopitelné. Práce přispívá dále k hledání rizikových faktorů průběhu onemocnění z hlediska nepredikovatelných exacerbací nemoci. V těchto oblastech autor přináší nové poznatky, které jsou významné v kontextu celé medicíny. Práce prokazuje, že její autor je schopen organizovat a provádět výzkumný projekt na široké mezinárodní bázi.

Jedná se o velmi kvalitní práci, která splňuje požadavky paragrafu 72 Zákona č.111/1998 Sb. o vysokých školách a opatření rektora Univerzity Karlovy č.9/2014. Doporučuji habilitační komisi přijmout práci v předložené formě a její kladné zhodnocení pro obhajobu před vědeckou radou 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Směrem k vědecké radě si dovoluji vyjádřit svůj názor jednoznačného doporučení k udělení akademického titulu docent v oboru Pediatrie.

Otázky:

- 1) Týká se geografická stratifikace prevalence střevních zánětů v závislosti na zeměpisné šířce a ekonomické potenci státu i jiných imunopatologických nemocí s polygenním pozadím – např. diabetu mellitu 1.typu?
- 2) Jakou roli při porovnávání prevalence v jednotlivých státech může hrát vyspělost (kvality diagnostiky či sběru dat) zdravotnického systému?
- 3) Má autor hypotézu či spekulaci o vztahu průměrné teploty a prevalence nemoci?
- 4) Jsou trvale vyšší hladiny bilirubinu (např. Gilbertova nemoc, sferocytóza) protektivním faktorem?

V Praze dne 25.7.2017

Doc.MUDr.Felix Votava,Ph.D.

Klinika dětí a dorostu 3.LF UK

