

**OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE s názvem
„Funkční charakteristika poruch ciliárního epitelu“.**

Autorka disertace: **MUDr. Žofia Varényiová, MSc.**
Školitel: **prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.**

Pediatrická klinika 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Disertační práce MUDr. Žofie Varényiové je závěrem jejího doktorského studia na 2. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Disertační práce vznikla pod odborným vedením jejího školitele prof. MUDr. Petra Pohunka, CSc.

Předložená disertační práce má formu komentovaného souboru původních prací s prvo- nebo spoluautorským příspěvním doktorandky. Stěžejním tématem disertace bylo studium funkčních charakteristik poruch ciliárního aparátu respiračního epitelu.

Obecný úvod práce popisuje aktuální stav znalostí o primární ciliární dyskinezi, geneticky podmíněném onemocnění podmiňujícím různé typy poruch funkce řasinkového aparátu sliznic dýchacích cest. Autorka se v této části disertační práce věnuje postupně principům diagnostiky a současným možnostem léčby této heterogenní nemoci, jakož i krátké úvaze nad výhodami včasné diagnostiky této nemoci.

Obecná část disertační práce je dostatečně věcná, logicky strukturována a rozsahem odpovídající k tomu, aby prezentovala základní přehled („state of the art“) znalostí v dané oblasti. Prezentovaný text je dostatečně zdrojově odcitován literárními zdroji zejména zahraniční provenience, byť autorka použila většinově zdroje publikované ještě v minulé dekádě. Tato část disertační práce prokazuje slušnou úroveň orientace autorky v dané problematice a o jejích schopnostech dohledat, interpretovat a použít literární informační zdroje s kritickým nadhledem.

Výzkumnou část disertační práce tvoří komentovaný soubor čtyř časopiseckých prací. Zmíněné publikace jsou vesměs originální práce, z nichž je autorka disertace prvoautorkou jednoho článku s impakt faktorem (Q1 příslušné kategorie WoS), ve dvou případech spoluautorkou článků v časopisech s impakt faktorem a u jednoho článku spoluautorkou recenzovaného článku. V tomto bodě nutno podotknout, že dva z uvedených spoluautorských článků s impakt faktorem byly publikovány v časopisech vydavatelství MDPI, v obou případech se ale jednalo o publikace ještě z roku 2021, kdy bližší pokyny k posuzování těchto publikací nebyly Karlovou Univerzitou vydány. Zároveň beru v potaz, že se jedná o junior

autorku (disertační řízení) a tyto 2 publikace tvoří hlavní sdělení samotné disertace; tím je prvoautorský článek v časopise Q1 příslušné kategorie WoS. Dále dodávám, že oba manuskripty publikované v časopisech vydavatelství MDPI mají nespornou vědeckou kvalitu a úroveň.

Hlavní publikací autorky v rámci studovaného tématu je originální časopisecká práce v časopise *Scientific Reports* (IF 3.8, Q1 příslušné kategorie WoS): Vareniova Z, Rojas-Hernandez LS, Spano J, Capek V, Rosenberg-Hasson Y, Holmes T, Milla C. Azithromycin promotes proliferation, and inhibits inflammation in nasal epithelial cells in primary ciliary dyskinesia. *Sci Rep.* 2023;13(1):14453. Publikace má aktuálně (ke dni 16.9.2024) tři citace dle WoS. Tato prvoautorská práce se zabývá *in vitro* protizánětlivým a pozitivním proliferačním (a pro-reparativním) efektem azitromycinu na sliznici respiračního (nazálního) epitelu. Práce byla provedena ve spolupráci s univerzitou ve Stanfordu.

Další původní práce komentovaného souboru se zabývaly evaluací Klinického indexu jakožto nového prediktivního nástroje pro pacienty s primární ciliární dyskinezi a zavedením nového softwaru k automatické analýze ultrastruktury řasinek pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Oba články představují jasný posun v rámci dané problematiky oboru.

Posledním článkem komentovaného souboru prací je přehledná práce v časopise *Česko-slovenská pediatrie*, ve které autoři shrnují současné poznatky z patofyziologie, principy diagnostiky a současná doporučení léčby u pacientů s primární ciliární dyskinezi.

Paní doktorka MUDr. Žofia Varényiová, MSc., autorka této disertační práce, dostatečně prokázala, že je výzkumníci schopnou formulovat si vlastní hypotézu, tuto patřičně prozkoumat a zjištěné poznatky diskutovat objektivně a s kritickým nadhledem.

Celkové hodnocení disertační práce:

1. **Aktuálnost tématu:** Téma disertace je určitě aktuální.
2. **Cíle práce a jejich plnění:** Autorčiny cíle pro tuto práci byly splněny.
3. **Metodika a statistické zpracování:** Použitá metodika pro jednotlivé práce včetně statistického zpracování byla odpovídající pro jednotlivé studované problémy.
4. **Výsledky:** Autorka disertace přinesla řadu nových poznatků v oblasti primární ciliární dyskineze; tyto výsledky mohou být podkladem dalších směrů vědeckého bádání v oblasti dané problematiky.

Dotazy k disertační práci:

1. Jaký je případný klinický význam nálezů z práce s azitromycinem a je dle autorky vhodné pomýšlet na randomizovanou klinickou studii s použitím azitromycinu v dlouhodobé terapii pacientů s PCD? Jaká by mohla být role barriolidů (barriolides) u pacientů s PCD?
2. Klinický index byl vyvinut autorským kolektivem kolem pana profesora Pohunka. V rámci této disertace byl Klinický index testován na velkém souboru stejného centra. Je v plánu nezávislá externí validace tohoto nástroje na multicentrických souborech velkého formátu?

Závěr:

Disertační práce MUDr. Žofie Varényiové, MSc. má dobrou kvalitativní úroveň a splňuje podmínky stanovené zákonem o vysokých školách. Předložená disertační práce potvrzuje, že autorka je schopna samostatně pracovat a řešit předem stanovené vědecké problémy.

Doporučení:

Doporučuji tímto, aby po úspěšné obhajobě disertační práce byl

MUDr. Žofii Varényiové, MSc

udělen akademický titul doktor ve zkratce **Ph.D.**, dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. **v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka**

V Brně dne 16.9.2024

doc. MUDr. Kristián Brat, Ph.D.
Klinika nemocí plicních a TBC LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno