



## Oponentský posudek

disertační práce MUDr. Žofie Varényiové

### FUNKČNÍ CHARAKTERISTIKA PORUCH CILIÁRNÍHO ELIPELU

školitel Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

2. Lékařská fakulta UK Praha

Ačkoli je primární ciliární dyskineze (PCD) poměrně vzácné onemocnění, je jistě aktuálním tématem současné pneumologie, a je proto tématem intenzivního klinického výzkumu. Současně jsou velmi moderními tématy i otázky metodologie vyšetřování hybnosti řasinek pomocí vysokorychlostní videomikroskopie a vyšetřování ultrastruktury ciliárního aparátu pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Obou zmíněných metod (kromě jiných) se dizertační práce týká. Tyto pohledy otevírají zcela nové perspektivy diagnostiky PCD. Z těchto důvodů považuji téma disertační práce za velmi dobře zvolené.

Disertační práce má rozsah 87 stran textu včetně obrázků a literatury a zahrnuje v sobě celkem 4 články na dané téma, jejichž první autorkou, či spoluautorkou je autorka dizertační práce.

Z formálního hlediska se první část dizertační práce zabývá obecnými otázkami definice PCD, její diagnostiky a léčby. Druhá část práce se zaměřuje na možnosti charakterizování zánětu u PCD a možnosti jeho ovlivnění azithromycinem. Konkrétně se jedná o tyto deklarované cíle práce:

1. Posoudit genotypově-fenotypovou variabilitu a buněčný fenotyp u PCD pacientů s mutaci v genech *DNAH5*, *DNAH11* a *CCDC39*.
2. Objasnit charakter imunitní odpovědi v buňkách respiračního epitelu u pacientů s PCD.
3. Objasnit, jaký efekt má azithromycin na respirační epitel u PCD pacientů se specifickým zaměřením na imunitní odpověď a buněčnou proliferaci.
4. Posoudit senzitivitu a specificitu dostupných nástrojů ke screeningu PCD.
5. Zpřesnit diagnostický algoritmus a navrhnout doporučený postup k managementu dětských i dospělých pacientů s PCD.



Metodika a výsledky práce jsou pak prezentovány v jednotlivých autorčiných publikacích. Jedná se o následující články:

- 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 Sep 2;13(1):14453.

IF: 4,9

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-41577-5>

Tato práce je prvním publikovaným projektem zaměřeným na posouzení *in vitro* odpovědi v primárních buněčných kulturách od PCD pacientů. Bylo prokázáno, že buňky respiračního epitelu u PCD pacientů mají zvýšenou zánětlivou aktivitu, a dále výsledky naznačují, že azithromycin redukuje zánět a stimuluje proliferaci PCD buněk a může tak hrát důležitou roli v udržování integrity epitelové bariéry a inhibici chronického zánětu na sliznici. Tato zjištění představují podklad pro další směřování terapeutického postupu u PCD pacientů hlavně s přihlédnutím k tomu, že v současnosti neexistuje specifická kauzální léčba tohoto onemocnění.

- Martinů V, Bořek-Dohalská L, Varényiová Ž, Uhlík J, Čapek V, Pohunek P, Koucký V.

Evaluation of a Clinical Index as a Predictive Tool for Primary Ciliary Dyskinesia.

*Diagnostics* 2021, 11, 1088.

IF 3,7

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11061088>

Tento článek se zaměřuje na srovnání prediktivních nástrojů využívaných v diagnostice PCD. Bylo prokázáno, že dotazník CI vytvořený na pracovišti autorky má větší prediktivní hodnotu ve srovnání s dotazníkem NA-CDCF a prediktivní hodnota dotazníků CI a PICADAR je přibližně stejná.

- Felšöová A, Sloboda T, Hudec L, Koblížek M, Pohunek P, Martinů V, Varényiová Ž, Kadlecová S, Uhlík J.

Quantitative Assessment of Ciliary Ultrastructure with the Use of Automatic Analysis: PCD Quant.

*Diagnostics* (Basel). 2021 Jul 29;11(8):1363.

IF: 3,7

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11081363>

Tento článek se zaměřuje na představení a zhodnocení softwaru (PCD Quant) k automatické analýze ultrastruktury řasinek při vyšetření pomocí transmisní elektronové mikroskopie k odlišení



**UNIVERZITA KARLOVA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň  
IČO: 00216208

primárních a sekundárních strukturálních defektů řasinek. PCD Quant byl vytvořen na pracovišti autorky ve spolupráci se Slovenskou technickou univerzitou.

- Martinů V, Dvořáková P, Uhlík J, Varényiová Ž, Bořek-Dohalská L, Pohunek P.

Kdy pomýšlet na řasinkové dysfunkce?

Česko-slovenská pediatrie, 2020, 75(7), 401-409.

Jedná se o přehledový článek zaměřený na detailní přehled epidemiologie, genetiky, klinického obrazu a diagnostických možností u PCD.

Přestože je dizertační práce koncipována jako soubor publikovaných článků, její způsob zpracování je originální a podává ucelený pohled na řešenou problematiku. Technická úroveň užitých metod je velmi vysoká. Celkově lze říci, že metody byly zvoleny adekvátně deklarovaným cílům a plně poskytly odpovědi na deklarované cíle práce. Celkově velmi vysoká úroveň dizertační práce odráží jistě dlouhodobé a bohaté zkušenosti autorky s PCD.

Zásadní význam práce spočívá v prezentaci nových možností zkvalitnění diagnostiky PCD, která je stále onemocněním výrazně poddiagnostikovaným. Nové poznatky vyplývající z této práce týkající se vlivu azithromycinu na zánět a proliferaci epitelálních buněk podporují využití azithromycinu v terapeutickém algoritmu jako udržovací profylaktické léčby a mohou být základem pro zlepšení dlouhodobé léčby tohoto onemocnění.

Práce tedy jednoznačně splnila avizované cíle.

Formální stránka dizertační práce je dobrá, drobné chyby gramatické a stylistické mají spíše charakter překlepů a jistě nijak nesnižují vysokou úroveň práce samotné.

K odbornému obsahu práce nemám tedy žádných kritických připomínek. Dovoluji si formulovat na závěr tyto otázky:

Jaký byl v první studii důvod k omezení sledování pacientů pouze na ty, kteří mají genetickou mutaci v genech *DNAH5*, *DNAH11* a *CCDC39*?

Jaké vysoké je u nositelů těchto mutací riziko, že se u nich klinicky vyvine PCD?

Jak vysoká je u pacientů s PCD pravděpodobnost, že u nich bude přítomna právě některá z těchto tří mutací?



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň  
IČO: 00216208

---

**Závěr posudku**

Předložená práce má velmi vysokou odbornou úroveň a je svým obsahem aktuální a originální. Prezentované studie jsou účelně koncipovány a vědecky cílevědomě zpracovány. Autorka v nich plně prokazuje svoji odbornou znalost a způsobilost k vědecké práci.

Jednoznačně proto doporučuji práci k obhajobě a na jejím základě doporučuji, aby byl MUDr. Žofii Varényiové udělen titul PhD.

V Plzni dne 19. 9. 2024

Prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.  
Ústav imunologie a alergologie  
Lékařská fakulta v Plzni UK Praha