

Oponentský posudek habilitační práce M. Zvěřové, Ph.D. na téma Potenciální plasmatické biomarkery u Alzheimerovy choroby

Identifikační údaje a rozbor práce

MUDr. Martina Zvěřová, Ph.D., odborná asistentka Psychiatrické kliniky 1. LF Univerzity Karlovy (UK) a všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze.

Rozsah práce a dokumentace

Habilitační práce čítá celkem 122 stran a obsahuje tři základní části

1. shrnutí dosavadních poznatků Alzheimerově chorobě
2. vybraný soubor 7 publikovaných prací, které se zabývají problematikou periferních biomarkerů u Alzheimerovy choroby a kde je autorka jako první autor nebo spoluautor
3. výsledky řešení výzkumného záměru, na kterém je MUDr. Zvěřinová hlavní řešitelkou

Zpracování tématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky (literární zázemí, přiměřenost citovaných pramenů)

První část je zaměřena na poznatky o Alzheimerově chorobě na úrovni monografie. Je psána čtivě, z pohledu klinického psychiatra, který se současně velmi dobře orientuje v problematice biomarkerů. Téma je zpracováno přehledně, didakticky a systematicky. Zahrnuje kromě souhrnu poznatků o Alzheimerově chorobě také sumarizaci prací, které se týkají periferních (hlavně plasmatických) markerů Alzheimerovy choroby.

Vhodnost použitých metod a postupů, náležitost statistického zpracování a vhodnost grafické či tabelární prezentace, kvalita docílených výsledků, rozbor výsledků v porovnání se současným stavem (diskuze a závěry)

Tento aspekt se převážně týká 7 originálních publikovaných prací, souvisejících s tématem habilitační práce, tj. periferních markerů Alzheimerovy choroby. Vysokou kvalitu metodiky včetně statistického zpracování, grafického a tabelárního zpracování docílených výsledků a jejich interpretace dokumentuje renomé a výše impakt faktorů odborných časopisů, ve kterých jsou práce publikovány. Tyto práce procházely detailním přísným recenzním řízením.

Vybrané publikované práce přinesly dílčí doplňující originální výsledky v oblasti periferních diagnostických markerů Alzheimerovy choroby. Dvě práce se týkají společných markerů poruch nálady, konkrétně depresivní poruchy a Alzheimerovy choroby. Deprese a Alzheimerova choroba spolu úzce souvisí, což je s vysokou pravděpodobností dáno některými společnými etiopatogenetickými faktory. Je také známo, že nemocní, u kterých deprese předchází Alzheimerovu chorobu nebo je s ní komorbidní tvoří početně velmi významnou podskupinu.

Výsledky výzkumného záměru-shrnutí a závěry

Jedním z významných předmětů výzkumu Alzheimerovy choroby je vývoj spolehlivých, citlivých, neinvazivních a nákladově efektivních diagnostických markerů, respektive markerů mapujících progresi onemocnění. Kvůli minimální zátěži a dostupnosti jsou tyto markery zkoumány nejčastěji v periferní krvi.

Výzkumný záměr

Cíl

Cílem výzkumného záměru bylo měření změn klinických, biochemických a genetických parametrů u osob s Alzheimerovou chorobou oproti kontrolám a analýza spojení těchto parametrů s rizikem vzniku onemocnění.

Metodika

Byly měřeny biochemické a genetické parametry v plasmě, krevních destičkách a lymfocytech. V plasmě byly měřeny hladiny kortizolu, homocysteinu, prolaktinu, melatoninu a koenzymu Q 10 (mitochondriální enzym). V krevních destičkách byl měřen BDNF (mozkový neurotrofní faktor, „brain derived neurotrophic factor“) aktivita monoaminoxydázy typu B (MAO B), další mitochondriální enzymy, tj. citrátsyntáza, komplex I, II, III, IV mitochondriálního řetězce a glykogensyntáza kináza-3 β . V lymfocytech byla měřena aktivita transkripčního faktoru CREB a v destičkách respirační rychlost mitochondrií. Z genetických parametrů byl hodnocen polymorfismus resp. haplotypů genů pro protein teplotního šoku 70, apolipoproteinu E, BDNF, serotoninového transportéru a serotoninového receptoru typu 2C. Dále byl stanovován polymorfismus genů asociovaných s rizikem rozvoje Alzheimerovy choroby.

Výsledky

Soubor zahrnoval celkem 86 pacientů s klinicky potvrzenou Alzheimerovou chorobou, včetně podskupinu s komorbidní depresí a kontrolní skupinu.

Mitochondriální parametry

Z mitochondriálních parametrů ve srovnání s kontrolami bylo zaznamenáno signifikantní snížení aktivity citrát syntázy, komplexu IV dýchacího řetězce a snížení respirační rychlosti mitochondrií.

Krevní parametry

Ve srovnání s kontrolami bylo zjištěno signifikantní zvýšení plasmatické koncentrace kortizolu, homocysteinu a prolaktinu, dále zvýšení aktivity transkripčního faktoru CREB.

Polymorfismy genů

U nemocných s Alzheimerovou chorobou byla zjištěna zvýšená frekvence alely ϵ 4 genu pro apolipoprotein E (APOE)

Dále byla aplikována logistická regrese na genetické a mitochondriální faktory. Z genetických faktorů nejvíce přispěl ke zvýšení pravděpodobnosti rozvoje Alzheimerovy choroby genotyp APOE obsahující alelu ϵ 4 a současně neobsahující alelu ϵ 2, z mitochondriálních faktorů snížení koncentrace koenzymu Q10 a snížení kapacity mitochondriální respirace, z plasmatických parametrů zvýšení homocysteinu a snížení melatoninu. Analogická logistická regrese byla aplikována pro podskupinu Alzheimerovy choroby s depresí. Souhrnná analýza porovnání Alzheimerovy choroby a kontrolní skupiny vyústila v logistický regresní model, podle kterého je pravděpodobnost výskytu Alzheimerovy choroby nejvíce spojena se sníženou aktivitou komplexu IV dýchacího řetězce, sníženou respirační rychlostí mitochondrií v destičkách a zvýšenou plasmatickou koncentrací homocysteinu a polymorfismy genu pro APOE4. Tyto výsledky je nutno považovat za předběžné vzhledem k počtu nemocných v souborech.

Dále byla zjištěna souvislost mezi vysokými hladinami kortizolu a homocysteinu se závažností kognitivní poruchy a demence.

Závěry výzkumného záměru prezentují výsledky pilotní studie poukazující na vhodný panel dostupných a cenově přiměřených markerů, které je možné stanovit na periférii a které mohou mít diagnostickou hodnotu. Potvrzují dosavadní výsledky a rozšiřují spektrum jednotlivých vhodných markerů panelu markerů který by sloužil k diagnostice a sledování dynamiky onemocnění v běžné klinické praxi.

Na základě všech uvedených tří základních částí předložené práce a z nich vyplývajících publikačních výsledků lze konstatovat, že autorka má své nezastupitelné místo v kvalitním výzkumném týmu, který patří v oblasti výzkumu Alzheimerovy choroby ke špičkám na evropské úrovni a přispěl významně k rozšíření poznatků (včetně originálních dílčích poznatků) v problematice periferních markerů.

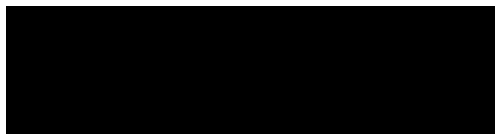
Za určitý nedostatek považuji relativní stručnost závěrečného souhrnu a postrádám také komentář k vybraným presentovaným pracím týkajícím se problematiky habilitační práce

Z pohledu klinicky orientovaného psychiatra se domnívám, že největší přínos v předkládané habilitační práci tkví v potvrzení předpokladu, že panel relativně snadnou stanovitelných periferních markerů by mohl být nástrojem pro včasnou diagnostiku a objektivizaci dynamiky Alzheimerovy choroby; a dále v tom, že upřesňuje, které snadno dostupné biomarkery mohou být signifikantní pro diagnostiku, resp. sledování dynamiky Alzheimerovy choroby.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce

Práce potvrzuje a rozšiřuje o originální dílčí poznatky dřívější pozorování jiných autorů.

Práci doporučuji přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor psychiatrie



V Brně 8. 3. 2019

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc

