

Oponentský posudek doktorské dizertační práce

Název práce: Význam Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genetického polymorfismu a hladin BDNF pro predikci, diagnostiku a monitoraci kognitivního deficitu u neurodegenerativních onemocnění.

Autorka práce: Mgr. et Mgr. Kateřina Čechová

Školitel: Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

Škola, fakulta a studijní program: Univerzita Karlova, 2. LF, Neurovědy

Všeobecná charakteristika práce

Práce se zabývá vlivem polymorfismů BDNF Val⁶⁶Met a APOE ε4 na kognitivní funkce, prostorovou orientaci a strukturní změny relevantních mozkových oblastí. Předložený rukopis je psán v českém jazyce, sestává ze 110 stran textu a obsahuje 318 citovaných literárních pramenů. Podkladem práce jsou dvě původní publikace otištěné v odborném časopise *Journal of Alzheimer's disease*. U jedné z publikací je autorka dizertační práce prvním a zároveň korespondujícím autorem, u druhé publikace je na sdíleném prvním místě.

Hodnocení práce

Práce prokazuje velmi dobrou orientaci autorky v problematice patofyziologie a progresu Alzheimerovy choroby, kognitivních a strukturních markerů Alzheimerovy choroby a mechanismů vlivu polymorfismů APOE ε4 a Val⁶⁶Met na rozvoj onemocnění. Použitá metodika je plně relevantní a vychází z dlouhodobě rozvíjených přístupů školitelského pracoviště. Práce cituje nadstandardně vysoké množství literárních pramenů. Výsledky jsou řádně popsány, správně statisticky vyhodnoceny a střídavě diskutovány.

Téma práce je velmi aktuální a přínosným způsobem rozvíjí poznatky v oboru. Výsledky práce mají potenciál ovlivnit klinickou praxi – stanovení přítomnosti rizikových polymorfismů může odhalit pacienty se zvýšeným rizikem kóvery do demence a rychlejšího průběhu onemocnění. Práce potvrzuje, že genetická variabilita v genech pro BDNF a APOE zásadním způsobem moduluje riziko a rychlost progresu onemocnění. Autorka sama v diskusi a závěru identifikovala hlavní limitaci studií, kterou je neúplné potvrzení neuropatologie Alzheimerovy choroby pomocí biomarkerů.

Formální stránka práce je na vysoké úrovni, a nelze k ní mít výraznějších připomínek. Její struktura je logická, má všechny obvyklé součásti. V celém textu jsem našel pouze jednu gramatickou chybu („okolnosti způsobili“ na str. 13) a několik ojedinělých překlepů či drobných chyb formátování (například text v obr. 1). Opomenut byl popisek u obrázku č. 6 na straně 29.

Dvě přiložené publikace mají impaktní faktor 3,9, což je v rámci oboru nadstandardní. Kromě těchto publikací, které jsou podkladem práce, je předkladatelka spoluautorkou dalších 5 původních vědeckých

prací, 5 přehledových článků, z nichž 3 se přímo vztahují k tématu dizertační práce, 2 knižních kapitol a je také první autorkou rozsáhlé monografie o Alzheimerově chorobě. Předkladatelka tedy již stihla prokázat vysokou produktivitu. Tato zkušenost se zjevně projevuje i na úrovni celé práce a to jak po stránce obsahové, tak i formální. Předložená práce je velmi kvalitní, přináší originální vědecké výsledky a jednoznačně prokazuje připravenost autorky k samostatné vědecké činnosti. Stanovené cíle práce byly splněny a výsledky řádně diskutovány.

Dotazy k obhajobě

1. Ve své práci se zabýváte volumetrickými změnami oblastí mozku relevantních pro Alzheimerovu chorobu. Můžete prosím diskutovat, do jaké míry je možné předpokládat úměru mezi poklesem objemu struktury a úbytkem neuronů? Je známo, do jaké míry se na úbytku objemu tkáně (např. hipokampu) podepisují mikrostrukturální změny?
2. Ve své práci jste se zabývala významem rizikového polymorfismu genu pro BDNF v riziku a rychlosti progresu Alzheimerovy choroby. Jak hodnotíte potenciální význam polymorfismů receptorů TrkB a p75NTR?
3. Jaký je Váš názor na vyhlídky budoucího využití APOE a BDNF jako molekulárních cílů pro farmakologickou léčbu Alzheimerovy choroby?

Závěr

Práce splňuje veškeré podmínky a náležitosti a proto ji jednoznačně doporučuji k obhajobě a přijetí jako podkladu k udělení titulu Ph.D.

V Praze dne 19. 2. 2021,

Mgr. Petr Telenský, Ph.D.