

Oponentský posudek dizertační práce mgr. et mgr. Kateřiny Čechové na téma „Význam BDNF genetického polymorfismu a hladin BDNF pro predikci, diagnostiku a monitoraci kognitivního deficitu u neurodegenerativních onemocnění“

Dizertační práce mgr. et mgr. Kateřiny Čechové má celkem 110 stran. Skládá se z abstraktu v češtině a angličtině, úvodu: 48 stran (Neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova nemoc, Kontinuum Alzheimerovy nemoci, Preklinické stádium, Subjektivní kognitivní pokles, Prodromální stádium, Syndrom demence, Klinické subtypy AN, Metabolické biomarkery, ATN kritéria, Strukturální biomarkery, Kognitivní markery, Prostorová orientace, Genetické markery s hlavním zaměřením na APOE a BDNF polymorfismy a jejich vztah ke kognici, interakci s Abeta a jejich vzájemnou interakci). Dizertační práce autorky primárně vychází ze dvou studií publikovaných v JIMP časopise Journal of Alzheimer's Disease v roce 2020, v kterých je mgr. Čechová první autorkou. Obě práce jsou dále členěny do jednotlivých kapitol: Cíle a hypotézy, Metoda, Výsledky, Diskuse, Závěry, celá dizertační práce je pak zakončena Souhrnem v češtině a angličtině (celkem 35 stran). V závěru je uveden souhrn literatury a rozsáhlý seznam publikací autorky (25 stran). Následují přílohy dvou prvoautorských publikací.

Hlavními cíli práce bylo:

1. Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro APOE a BDNF, kognitivními doménami a strukturálními změnami mozku u pacientů ve stádiu syndromu aMCI
2. Určit vztah mezi polymorfismy v genech pro APOE a BDNF a prostorovou orientací u starších jedinců bez kognitivního deficitu a u pacientů ve stádiu syndromu aMCI
Autorka s týmem prokázali, že kombinace rizikových alel APOE4 a BDNF Met je spojena s výraznějším narušením epizodické paměti, egocentrické orientace v prostoru a menšími objemy struktur mediálního temporálního laloku u jedinců ve stádiu aMCI, a allocentrické orientace u zdravých starších jedinců (bez kognitivního deficitu).

Formální úroveň

Práce je sama rozčleněna velmi přehledně, text je edukativní a umožňuje pochopení problematiky i osobám na poli demencí méně orientovaným.

Stylistická úroveň

Písemný projev je vysoce odborný, přitom však srozumitelný.

Kumulativní IF všech publikací autorky činí **34,608**. Z toho 2 originální prvoautorské práce v zahraničním časopise s IF (IF = 3,909), tři přehledové práce s IF a 7 dalších prací bez vztahu k tématu disertace, ve kterých je mgr. Čechová spoluautorkou. Dále je autorkou jedné monografie a spoluautorkou 2 kapitol v knize. Tedy publikační aktivita mladé neurovědkyně je obdivuhodná.

K vlastním originálním výsledkům/ pracím autora mám následující připomínky/ dotazy:

- Obě originální prvoautorské práce již prošly recenzním řízením v prestižním zahraničním časopise, jsou zmíněny i limitace obou studií, tedy nemám k nim žádné zásadní připomínky. Jen vzhledem k menšímu počtu subjektů v jednotlivých „genetických“ podskupinách a poměrně velkému počtu analýz se mi jeví výsledky spíš jako pilotní, které bude třeba potvrdit na větších počtech a zejména longitudinálními studiemi. To ale autorka ve svých pracích uvádí. Proto se mi zdá, že závěry studií uvedené v dizertační práci jsou trochu spekulativní, např. “Stanovení genetických polymorfismů se může uplatnit rovněž v situaci, kdy nejsou k dispozici markery CSF nebo PET, protože tato metoda je rychlá, levná a pro pacienta minimálně invazivní“. Souhlasím, ale není to závěr z práce autorky a týmu, bude třeba dalších studií ke zjištění, zda výše uvedené platí nebo ne...
- Vzhledem k tomu, že polymorfismus BDNF má vztah k mozkové plasticitě, zajímalo by mě, zda má autorka také v plánu studovat vztah mezi genetickým polymorfismem BDNF (samostatně a současně s APOE) a změnami klidové funkční konektivity mozku (hodnocení pomocí fMRI), případně i změnami v integritě bílé hmoty (z DKI sekvence). Co je případně známo z literatury?
- Také by mě zajímal vztah mezi genetickým polymorfismem/ polymorfismy a kognitivní rezervou (resilience, brain maintenance), která moduluje vztah mezi mozkovou patologií a kognitivním výkonem a případně i jeho změnami v čase. Vidím, že se touto problematikou zabývala přímo jedna z přehledových prací autorky, která je v seznamu literatury.

- BDNF Met je spojen s projevy anxiety, deprese. Ve studiích autorky a týmu byli pacienti s těmito poruchami vyřazení ze studie. Je podle literatury zvýšené riziko těchto psychiatrických symptomů/ syndromů v populaci pacientů s AN (aMCI)?

Děkuji za možnost položit tyto otázky.

Závěr:

Dizertační práci mgr. et mgr. Kateřiny Čechové jsem si přečetla s velkým zájmem. Práce odráží autorčinu hlubokou znalost problematiky, široký výzkumný záběr, detailní porozumění problematice demencí, různým výzkumným technikám a schopnost mezioborového přesahu zejména do lékařské genetiky.

Disertační práce mgr. et mgr. Kateřiny Čechové jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci, bohatě splňuje a převyšuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy 2.LF MU pro udělení titulu Ph.D. **Disertační práci autorky proto jednoznačně doporučuji k udělení titulu Ph.D.**

Prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a CEITEC MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno, Tel: +42054318 2639, e-mail: irena.rektorova@fnusa.cz

V Brně, dne 19.2.2021