



Oponentský posudek disertační práce

MUDr. Adama Tesaře

Klinická variabilita vzácných demencí a její možné příčiny

Oponent: Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN

Disertační práce MUDr. Adama Tesaře má celkem 92 stran doplněných full texty 2 publikací. Skládá se z úvodu – 24 stran, hypotéz na str. 36, metodiky na str. 37-41, výsledků na str. 42-68, závěru na str. 69-70 a souhrnu na str. 71, následováno přehledem literatury na str. 72-91. Následují přílohy 2 publikací se vztahem k disertační práci.

Práce se zabývá výzkumem variability v prezentaci neurodegenerativních onemocnění, což přináší nejasnosti a nepřesnosti v klinické diagnostice. Na onemocnění Progresivní supranukleární obrny (PSP) a Gerstmann-Straussler-Scheinkerova (GSS) syndromu byly analyzovány možné faktory ovlivňující klinickou variabilitu neurodegenerativních onemocnění. Cílem práce je pochopení genotypické variability vzácných neurodegenerací s popisem možných vlivů které k tomu vedou a navržení možného využití v terapii a diagnostice. Hlavní hypotézy práce jsou: rozdílná klinická prezentace jednotlivých fenotypů je způsobena anatomickou distribucí, souběžnou (konkomitantní) neuropatologií, monogenně vázané neurodegenerace mohou mít atypické prezentace a atypická prezentace může být ovlivněna wild type (nemutovanou) alelou proteinu.

Metodika práce vychází zejména z 18 případů histopatologicky definované PSP a 7 českých pacientů s GSS syndromem definovaných geneticky a patologicky, kdy byla následně zkoumána klinická data a MRI mozku.

Hlavní zjištění práce zahrnují:

Pro nejčastější variantu PSP, Richardsonův syndrom bylo zjištěno vyšší množství tau patologie při sumaci podél pyramidové dráhy a v motorickém kortexu, čímž se liší od jiných variant PSP. Tato rozdílná distribuce je pravděpodobně způsobena rozdílnou vulnerabilitou buněčných subpopulací – nejen neuronů, ale i astrocytů a oligodendroglie, v nichž se tau patologie šíří od origa v oblasti kmene různě rychle a různými směry. Tato vulnerabilita je pak pravděpodobně dána geneticky. Zajímavé je že pro PSP však nebyla prokázána závislost klinického fenotypu na komorbidní neuropatologii. V souvislosti se záchytem 7 pacientů s GSS v ČR navrhuje autoři možnost, že je GSS častější než jsme se domnívali, resp. že to je 3-14 na 10 mil obyvatel. Klastrovou analýzou souboru 94 pacientů s GSS byla pak zjištěna existence 4 klinických variant GSS – typické, GSS s areflexií a paresteziemi, podobné CJD a GSS s izolovanou demencí. Významné je, že přes značnou rozdílnost v délce nemoci i manifestaci nebyl nalezen rozdíl na MRI, EEG nebo v likvoru pro jednotlivé varianty a nebyl ani rozdíl v polymorfismech kodonů 129 a 219 genu prion proteinu. Autoři poukazují na možný vliv wild type alely prion proteinu na variabilitu GSS.

Formální úroveň:

Práce je velmi přehledně členěna, text je edukativní a umožňuje pochopení problematiky.

Stylistická úroveň:

Písemný projev je vysoce odborný, přitom však srozumitelný. Práce je psána relativně sebevědomě, nejedná se o pouhé převzetí definic a popisů již dříve zkoumaných funkcí a onemocnění ale autor přináší vlastní jazyk a vzhled do těchto popisů. Je malé množství překlepů, v některých místech se ale vyskytují – např. str. 20 „končetinová apraxii“, str. 23 diakritika, str. 34 – symptom (ů) a další.

Aktuálnost tématu:

Tématiku práce považuji za vysoce aktuální.

Splnění cíle disertační práce: Autor přispívá k současnému stavu znalostí o neurodegenerativních onemocněních, jejich atypických prezentacích a klinické variabilitě a vytýčené cíle disertace lze považovat za splněné.

Metodika zpracování:

Zpracování tématu vychází se srovnatelných studií a kreativně je rozvíjí. Oponent vysoce oceňuje zaměření práce na jasně definované neuropatologické a genetické jednotky a následnou generalizaci výsledků.

Výsledky disertace s uvedením jaké nové poznatky práce přinesla:

Základem práce jsou 2 publikace s kumulativním IF – na jedné z nich je MUDr. Tesař první autor a na druhé je spoluautor. Dále jsou dokladovány 3 další publikace avšak bez vztahu k tématu disertační práce. Hlavní zjištění práce jsem uvedl výše.

Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy:

Výsledky práce podporují současné poznatky, že neurodegenerativní onemocnění neprobíhají odděleně, ale často se kombinují s různou mírou klinické manifestace. Samotná onemocnění se mohou klinicky manifestovat variabilně, a jejich vzájemná kombinace výsledný klinický obraz dále ovlivňuje směrem k atypickým formám, což má význam pro včasnou a přesnou diagnostiku, organizování klinických studií a možnosti intervence.

K disertační práci mám připomínky a dotazy:

Na str. 13 je uvedena citace Harada et al., z roku 2013, což je relativně stará citace. V oblasti například prostorové orientace se uvádí, že může deteriorovat již od rané dospělosti.

Str. 16 – může autor jmenovat i jiné testy, které se běžně používají k testování paměti? Zde je uveden pouze FCSRT.

Na str. 21 je uvedeno že DLB má 5% populace a že odpovídá za 30% demencí. Je poskytnuta citace. Tato čísla však neodpovídají současnému konsenzu např. eDLB konsorcia nebo PIA – DLB AAIC. Můžete prosím uvést i jiné citace s nižšími hodnotami?

Str. 27 – prevalence PSP není 5-6%, tedy 5-6 tis. ze 100 tis, ale pouze 5-6 na 100 tis.

Práce nejspíše vznikala v době, kdy ještě nebylo známo definitivní rozhodnutí FDA o první biologické léčbě neurodegenerativních onemocnění – aducanumabu. Mohl by autor zmínit jaký je mechanismus účinku léku Aduhelm a pro jakou patientskou populaci (diagnostika biomarkery, časná nebo pokročilá stadia) se uvažuje tento lék použít. Současně jaké může mít nežádoucí vedlejší účinky a proč.

Závěr: Disertační práce MUDr. Adama Tesaře je velmi aktuální, odráží autorovu znalost problematiky široký přehled o patofyziologii neurodegenerativních onemocnění. Tato disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a splňuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy na 1. LF UK pro udělení titulu Ph.D. **Disertační práci MUDr. Adama Tesaře proto doporučuji k udělení titulu Ph.D.**

Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol
V úvalu 84
15018 Praha 5