

## Oponentský posudek disertační práce MUDr. Petry Rekové

*„Neurologické projevy Fabryho nemoci“*,

školitel: doc. MUDr. David Kemlink, Ph.D.“

Předložená disertační práce má 154 stran, z toho 2 strany seznamu vlastních publikací s IF ve vztahu k tématu práce, 10 stran literárních odkazů a 46 stran přiložených odborných článků s danou tematikou. Přiloženy jsou 3 články (in extenso) v periodících s IF, u 3 z nich je předkladatel práce prvním autorem. Impact factor je vysoký: IF = 3,752, IF = 4,964 a IF = 2,754.

Disertační práce shrnuje dosavadní dlouhodobou práci autorky v problematice neurologických projevů Fabryho choroby, vzácného geneticky podmíněného lysozomálního multiorgánového onemocnění při deficienci  $\alpha$ -galaktosidázy s vazbou na X chromozom.

Autorka v předložené práci řeší dva okruhy otázek. Prvním je zjištění prevalence Fabryho choroby v populaci s akutní cévní mozkovou příhodou a vztah zjištěného genotypu varianty genu pro syntézu  $\alpha$ -galaktosidázy (GLA genu). Druhým je určení poruch cévní hemodynamiky, vaskulární reaktivity s užitím neurosonografického vyšetření (určení cerebrovaskulárního fenotypu bylo analyzováno u 130 nemocných, 65 pacientů a 65 kontrol) a také zhodnocení organických změn CNS při vyšetření MRI u nemocných s Fabryho chorobou.

*Ad první okruh problematiky:* V kohortě téměř tisíce nemocných s akutní mozkovou příhodou byla stanovena aktivita  $\alpha$ -galaktosidázy a koncentrace substrátu (lysoGb3). V případě, že byla zjištěna snížená aktivita enzymu či zvýšená koncentrace substrátu byl stanoven sekvenací genu GLA konkrétní genotyp. Paralelně byl nemocný vyšetřen stran přítomnosti dalšího orgánového postižení (renální funkce, kardiovaskulární, kožní apod.), s cílem podrobnější klasifikace tíže onemocnění určením MSSl – Meinzského indexu.

V části zabývající se *prevalencí Fabryho choroby při akutní mozkové příhodě* zjištěna varianta genu GLA u 16 vyšetřených (1,6 %), u 0,2 % se jednalo o genotyp jednoznačně patologický a u 1,4 % se jednalo o varianty méně patologické či nejasného významu (celkově se jednalo o 23 nemocných). Klinicky významné je, že nově diagnostikované mutace v dané kohortě byly odhaleny pouze u nemocných s iktem do 50 let, z toho jasně patologické varianty byly u 2,5 % a varianty s nejasným významem u 5,1 %. Z toho vyplývá, že v populaci s mozkovou příhodou do 50 let je prevalence Fabryho choroby významná a mělo by být zváženo vyšetření aktivity  $\alpha$ -galaktosidázy jak u vlastního pacienta, tak u rodinných příslušníků. Tento závěr nese jasné klinické poselství pro neurology a interní obory.

Vedle známých patologických variant GLA genu byla objevena nová mutace genu (varianta R30K) a doloženo, že varianta G325S, dříve považovaná jako „benigní“ má svůj závažný klinický dopad a je tedy mutací významně „patologickou“. Toto zjištění je významné zejména z pohledu lékařů zabývajících se lysozomálními chorobami.

*Ad druhý okruh problematiky:* Zatímco zjištění získaná v první části měla klinický význam, část cílená na vaskulární reaktivitu v oblasti CNS a na morfologické změny u nemocných s Fabryho chorobou, je zajímavá z pohledu patofyziologie. Výsledky jsou analyzovány podrobným ultrasonografickým vyšetřením extra i intrakraniálních tepen, s určením řady důležitých parametrů, navíc provedených autorkou práce. Intimomediální tloušťka v distální karotidě byla u nemocných s FCH významně větší, vertebrální tepny širšího průměru. Celkově tedy zjištěna abnormální reaktivita cévní stěny na vazodilatační podněty (konkrétně nižší rychlost proudění krve v intrakraniálních tepnách, změny v intimo-mediální oblasti (vyšší cIMT) a nižší poddajnost cévní stěny (vyšší pulsatilní index), v porovnání s kontrolní skupinou. Některé parametry korelovaly s klinickými projevy Fabryho choroby vyjádřenými Meinzským indexem, kromě tíže nemoci je prediktorem změn i věk. Klinicky významné bylo i zjištění, že kombinace lakunární mozkové příhody u nemocného mladšího 50 let s nálezem zvýšeného počtu elementů v mozkomíšním moku – leiocytózy (aseptické meningitidy) je vysoce suspektní pro přítomnost Fabryho choroby.

Lze konstatovat, že jak přehled současného stavu dané problematiky, tak metodika, výsledky i diskuse jsou velmi pěkně zpracovány, tvrzení doložena citacemi, rozsah literárních odkazů je přiměřený. Po stylistické stránce je práce čtivá.

Jádrem práce je přehled bohatých vlastních výsledků, zejména velký klinický význam má zjištění vysoké prevalence Fabryho choroby u mladších nemocných s akutní cévní mozkovou příhodou. Data z kohorty téměř tisícovky nemocných jsou zcela ojedinělé.

Kvalita práce je velmi dobrá. O tom svědčí, že 4 práce, ve kterých je MUDr. Petra Reková hlavním autorem, je zveřejněna v periodících s mediánem IF nad 3. Celkem je uvedena jako autor či spoluautor v 7 publikacích s IF. Statistické zpracování je na standardní úrovni, nemám k němu připomínky. Stejně tak je dobře zpracována obrazová dokumentace.

Práce má drobné nedostatky v podobě překlepů. Tento nedostatek však je nepodstatný a nesnižuje kvalitu práce.

Z pohledu oponenta nutno konstatovat, že práce je z řady aspektů originální, přináší významné poznatky jak z klinického hlediska, tak z oblasti patofyziologie vaskulárních změn.

K autorce mám jednu otázku: Při ultrasonografickém vyšetření k posouzení morfologie extrakraniálních krčních tepen – vyskytly se v daném souboru nemocných s FCH i aterosklerotické pláty? Pokud ano, jaký měly charakter?

**Doporučuji práci v předložené formě přijmout a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Petře Rekové titul PhD.**

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha



V Praze 21. srpna 2023