

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Hany Mojžíšové nazvané „Význam antineurálních protilátek u pacientů s farmakorezistentní epilepsií“

Autorka zpracovává téma své disertační práce věnované různým aspektům antineurálních protilátek formou komentáře přiložených impaktovaných zahraničních publikací na 96 stranách textu s přiloženými originály 4 zmíněných publikací. Obsah práce je rozdělen na úvod popisující současný pohled na epilepsie a zánět a specificky na epilepsie sdružené s autoimunitou. Dále je popsána současná epileptochirurgie a poměrně rozsáhlým způsobem i současná laboratorní diagnostika antineurálních protilátek, zahrnující jednak komerční diagnostické soupravy ale i experimentální diagnostické postupy za využití tkáňových substrátů a buněčných kultur včetně některých aspektů proteomiky v poslední uvedené práci. Uvádí cíle a hypotézy pro každou jednotlivou publikaci, resp. jednotlivý aspekt celkového tématu antineurálních protilátek na závěr doplněný o diskuzi, souhrn a přehled literatury. Po stránce formálního zpracování plně vyhovuje současným požadavkům.

V první práci nazvané: Skóre příznaky a symptomy fokální epilepsie s protilátkami (Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms) si autoři stanovují za cíl u případů fokální epilepsie identifikovat případné antineuronální protilátky a vytvořit profil klinických symptomů, který by pátrání po těchto protilátkách predikoval. Autoři vytvořili 6 - položkové skóre nazvané ACES skóre, které má lepší senzitivitu než dosud používané APE2 skóre. Při nízké prevalenci antineurálních protilátek (autoři uvádějí 3,4 % pacientů) je toto skóre velmi perspektivním screeningovým nástrojem v diagnostice fokálních epilepsií s autoimunitní etiologií.

V druhé práci nazvané: Nízká prevalence neurálních autoprottilátek v perioperačních vzorcích mozkomíšního moku epileptochirurgických pacientů - multicentrická prospektivní studie (Low prevalence of neural autoantibodies in perioperative CSF samples of epilepsy surgery patients - a multicenter prospective study) si autoři dali za cíl stanovit prevalenci antineurálních protilátek v mozkomíšním moku u pacientů s farmakoresistentní epilepsií

indikovaných k resekčnímu výkonu, kdy odběr moku mohl proběhnout perioperačně a to zejména s ohledem na skutečnost, že některé antineurální protilátky jsou přítomny pouze v mozkomíšním moku. Pouze u jednoho pacienta byly prokázány protilátky proti GAD65(1,3%) s nejasným vztahem k rozvoji epilepsie. Vzhledem k tomu, že existuje jen velmi omezený počet studií s průkazem antineurálních protilátek u FRE je uvedený výsledek při použití přísných diagnostických kritérií realistický a poukazuje tak na nízkou prevalenci antineurálních protilátek u tohoto typu epilepsií. Celkově u 8 pacientů (6,6%) byly prokázány oligoklonální IgG pásy, u nichž však nebyla stanovena protilátková specificita.

Ve třetí práci nazvané: Autoimunitní encefalitida s negativitou neurálních autoprotiátek – retrospektivní monocentrická studie (Antibody – Negative Autoimmune Encephalitis, A Single Center Retrospective Analysis) V rozsáhlém souboru 2250 pacientů v období 2011-2020 bylo diagnostikováno 33 pacientů (1,5%) bez průkazu antineurálních protilátek. Klinický význam uvedeného nálezu je založen na skutečnosti, že i tito pacienti mohou profitovat z imunoterapie a mohou být i paraneoplastického původu. Průkaz dosud neidentifikovaných protilátek není vyloučen.

Ve čtvrté studii nazvané Paraneoplastický nebo ne? Sirtuin 2 u anti- NMDAR encefalitidy (Paraneoplastic or not? Sirtuin 2 in anti –N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis) se autoři zaměřili na nalezení potenciálních biomarkerů v souborech pacientů s NMDAR a LGI1 encefalitidami za využití proteomiky. Ve skupině LGI1 encefalitidy nebyl nalezen využitelný biomarker, ale ve skupině NMDAR encefalitidy byl biomarker SIRT 2 stanoven jako biomarker paraneoplastické etiologie.

Z výše uvedeného vyplývá, že řešené téma je vysoce aktuální a je plně v kontextu aktuálního výzkumu dané problematiky za využití adekvátních diagnostických metod. Některé výsledky jsou využitelné v klinické praxi, např. skóre ACES ve screeningu autoimunitních encefalitid s epilepsií nebo biomarker Sirtuin2 u NMDAR encefalitid. Celkově autorka prokázala, že na problematiku antineurálních protilátek lze nahlížet z různých úhlů pohledu, klinických i experimentálních. Další pokračování ve výzkumu antineurálních protilátek je žádoucí a může přinést významné medicínské poznatky.

Otázky k oponentuře:

1) V případě autoimunitních encefalitid spojených s epilepsií dosahujete někdy úplné klinické a laboratorní remise jen na základě imunologické a onkologické léčby? Případně v jakém procentu pacientů?

2) Antiepileptickou léčbu ukončujete při negativních protilátkách, EEG a klinických symptomech nebo i při přetrvávání protilátek a negativním EEG a klinickém nálezů?

3) Považujete za dosažení remise vždy nepřítomnost antineurálních protilátek a klinických symptomů nebo i jen nepřítomnost klinických symptomů?

K uvedeným otázkám prosím odpověď z vlastní klinické zkušenosti a krátké review z aktuální literatury.

Předložená práce MUDr. Hany Mojžíšové splňuje nároky kladené na dizertační práci a po splnění všech podmínek doporučuji udělení titulu Ph.D.

V Brně dne 29.2. 2024