

Oponentský posudek doktorské dizertační práce

MUDr. Hana Mojžišová



„Význam antineurálních protilátek u pacientů s farmakorezistentní epilepsií“

Doktorská disertační práce ve studijním oboru Neurověd se zabývá výskytem neurálních autoprotilátek u pacientů s epilepsií a vytvořením skórovacího systému pro určení pacientů indikovaných vyšetření neurálních protilátek. V další části práce se autorka zabývá proteomickou analýzou likvoru u pacientů s NMDAR encefalítidou a skupinou pacientů s tzv. séronegativními autoimunitními encefalitidami. Jde o vysoce aktuální téma, neboť s rozvojem léčivých přípravků přesně cílících na určité imunitní mechanismy je ideální mít pacienty přesně charakterizované. Potvrzení autoprotilátky u autoimunitních encefalitid výrazně zrychluje diagnostiku a umožňuje bezprostřední nasazení správné léčby, což má zásadní vliv na prognózu pacienta.

Předložená práce má 92 stránek včetně citací a v příloze jsou publikované práce autorky ve vztahu k tématu. V rámci dizertační práce se autorka odkazuje na 4 publikované práce, při čemž u dvou je první autorkou. Dizertační práce je adekvátně rozčleněna, přičemž kohorty pacientů, metody i výsledky jsou srozumitelně prezentovány. O podrobném seznámení autora se studovanou problematikou svědčí literární odkazy, které zahrnují 157 citací.

V úvodu je čtenář na 17 stránkách seznámen s problematikou epilepsie sdružené s autoimunitou, jejich diagnostickými kritérii a skórovacími systémy se zaměřením na indikace stanovení neurálních autoprotilátek, metodami detekce autoprotilátek, terapií epilepsie s možností využití imunosupresivní/immunomodulační léčby u epilepsie sdružené s autoimunitou. Cíle a hypotézy práce jsou formulovány jasně.

Autorka pracuje s různými kohortami a studii, které byly monocentrické nebo multicentrické. Nicméně jednotně se studii prolíná stanovení neurálních protilátek různými metodami. U kohorty s farmakorezistentní epilepsií se ve spolupráci se zahraničními pracovišti podílela na vytvoření skóre pro klinickou praxi (ACES scóre), které určuje pacientky, u kterých mají být autoprotilátky testovány. MUDr. Mojžišová je první autorkou práce zabývajících se neurálními autoprotilátkami v likvoru/séru v kohortě pacientů s farmakorezistentní epilepsií (n=86) podstupující neurochirurgický výkon. U této kohorty pacientů byly nalezeny autoprotilátky v 1,3 % případů, dále se v rámci nálezů v likvoru zabývala přítomnosti OCB pouze v likvoru, což bylo u části pacientů doprovázeno nepříznivým vývojem epilepsie i po operačním výkonu. V druhé práci, kterou je MUDr. Mojžišová první autorkou, se zabývá kohortou pacientů s tzv. séronegativní autoimunitní encefalítidou, u kterých komerčně dostupnými metodami nebylo možné stanovit známé autoprotilátky. Pokud autoři použili další metody testování, jako jsou in-house metody živých cell-based assay, neuronálních kultur nebo tkáňových řezů, došlo u části pacientů k potvrzení autoprotilátek a diagnózy. Mojžišová a kol. se věnují klinickému obrazu, odpovědi na léčbu a dalším charakteristikám pacientů, kteří i přes extenzivní testování zůstali séronegativní, a přesto mohou těžit z imunoterapie. Autorka zdůrazňuje také fakt, že zjištění autoprotilátek v kohortě původně séronegativních autoimunitních encefalitid se usnadní intenzifikací použitých léčebných režimů. Mezi další zajímavé práce, v které je dr. Mojžišová spoluautorkou, se zabývají proteomickou analýzou mozkomíšního moku u pacientů s autoimunitní encefalítidou asociovanou s protilátkami proti NMDAR a LGI1, přičemž klinicky významné biomarkery byly nalezeny v rámci první diagnózy, přičemž Sirtuin 2 byl

asociován s přítomností paraneoplastické etiologie. Pokud bude tento poznatek ověřen, může mít zásadní význam pro klinickou praxi a management pacientů s tímto typem encefalitidy a potenciálními teratomy ovarií.

V diskuzi MUDr. Mojžišová shrnuje výsledky výše jmenovaných prací i ve vztahu k formulovaným cílům práce.

Připomínky jsou minimální:

- V komentované metodické části bych očekávala konkrétní popis zejména metodiky imunohistochemických analýz na tkáňových řezech potkana (TBA), případně ilustrující fotodokumentaci.

V souvislosti s předloženou prací mám následující otázky:

- V čem vidí největší limitace využití TBA v její praxi, respektive, jak se např. vypořádávala v praxi se vzorky s vysokým nespecifickým pozadím. V rámci stanovení v likvoru byl využívány neředěné nebo ředěné vzorky?
- Plánujete u pacientů s pozitivitou neurálních protilátek pouze na tkáňových řezech identifikovat cílové antigenní struktury?

Studie přináší originální výsledky, které mají klinický dopad. Byly publikovány v impaktovaných časopisech, retrospektivní studie týkající se séronegativních autoimunitních encefalitid v časopise s IF = 8,8 (*Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*) a práce týkající se výskytu neurálních autoprotiátek u refrakterní epilepsie u české kohorty pacientů v časopise s IF= 5,6 (*Epilepsia*). MUDr. Mojžišová je rovněž spoluautorkou dalších prací ve vztahu k její dizertační práci a je autorkou nebo spoluautorkou dalších prací v oblasti neurologie nebo neurověd. Zcela jistě paní doktoro projevila schopnost se začlenit do mezinárodních výzkumných týmů.

Dizertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Hany Mojžišové k samostatné tvořivé vědecké práci a splňuje požadavky k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem. Práci doporučuji jednoznačně k obhajobě.

MUDr. Petra Nytrová, Ph.D.

V Praze 20. 2. 2024

