Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Nikol Jankovská
Studijní program: Doktorský studijní program v biomedicíně
Studijní obor: Biologie a patologie buňky
Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN
Školitel: prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Název práce: Překrývání neurodegenerativních chorob: Neuropatologické, molekulárně-genetické a klinické korelace

Předmět dizertace
Dizertační práce je věnována problematice neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na mikroskopickou morfologii patologických změn a korelaci s genetickým, imunologickým a klinickým nálezem.

Formální členění a úprava práce
Dizertační práce je prezentována ve formě komentovaného souhrnu celkem 7 prací, které vyšly v časopisech s IF a doktorandka je jejich prvním autorkou.
Dizertační práce se skládá z kvalitně zpracovaného teoretického úvodu v rozsahu 28 stran textu, ve kterém je podrobněji popsána problematika jednotlivých degenerativních onemocnění. Teoretická část je podrobně popsána, dobře strukturovaná a autorka prokázala široký přehled o dané problematice.
Na 19 stranách je pak citovaná literatura, čítající 171 prací se vztahem k dané problematice.
Na další stránce jsou pak uvedeny cíle prací ve formě názvu jednotlivých prací, pod kterým je u prvních čtyř prací uvedena stručná hypotéza.
Vlastní výsledky jsou pak prezentovány ve formě sedmi vložených vlastních prací autorky. U všech uvedených prací doktorandka první autorkou a všechny byly publikované v impaktovaných časopisech. Metodika není uvedena samostatně.
Následuje zhodnocení cílů a hypotéz jednotlivých prací v rozsahu 7 stran. Necelé 2 strany jsou věnovány závěru, respektive summary. Na závěr je na dvou stranách uveden přehled publikační a odborné aktivity.
Jazyková úroveň je dobrá, práce je psána srozumitelnou češtinou. Formální členění práce je přehledné.

Rozbor práce
První tři původní vědecké práce jsou věnovány analýze patologicky konformovaných proteinových agregátů u různých typů neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na mikromorfologickou charakterizaci a korelaci s genetickými, imunologickými změnami a klinickým nálezem. Práce byly zaměřeny na následující typy neurodegeneratiovních onemocnění: Alzheimerovu nemoc, Creutzfeldtovu–Jakobovu chorobu a Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom.
V další původní práci se autorka podrobněji věnovala Creutzfeldtově–Jakobově chorobě, kde se zaměřila na bližší charakterizaci této nemoci zejména s ohledem na komorbidity a jejich vliv na hladiny biomarkerů v cerebrospinálním moku, klinické projevy, korelaci s EEG a MRI nálezy.
Následují tři přehledové práce, ve kterých se doktorandka věnovala podrobné systematické klasifikaci morfologických podobností a rozdílů mezi extracelulárními depozity u Alzheimerovy choroby a prionóz, s důrazem na utřídění názvosloví jednotlivých podtypů extracelulárních plak.

A ve dvou dalších pak shrnula charakteristiky amyotrofické laterální sklerózy se zaměřením na lokalizaci patologických depozit a imunoreaktivitu inkluzí a popsala zkušenosti získané za 20 let existence Národní referenční laboratoře prionových chorob se zaměřením na klinické projevy, neuropatologii, molekulární genetiku a imunologiii.
Vzhledem k tomu, že všechny články představené autorkou prošly náročným recenzním řízením v renomovaných časopisech, lze faktické stránce disertační práce těžko něco vytknout. Výsledky práce autorky publikované za tříleté období s celkem sedmi velmi kvalitními publikacemi v časopisech s IF jsou vynikající, o čemž svědčí i udělení Lamblovy ceny za rok 2020 za nejlepší původní práci v oboru patologie publikovanou v předchozím roce členem Společnosti českých patologů ČLS JEP ve věku do 35 let za práci: Jankovska N, Olejar T, Matej R. Extracellular Amyloid Deposits in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease: Similar Behavior of Different Proteins? Int J Mol Sci. 2020 Dec 22;22(1):7. doi: 10.3390/ijms22010007. PMID: 33374972; PMCID: PMC7792617. IF 5,924

Otázky oponenta

1. V úvodu (str. 1) píšete o extracelulárních plakách jako o majoritně kortikálně lokalizovaných. Znamená to, že se plaky mohou vyskytovat i v bílé hmotě a vídáte tento nález v určitých specifických případech (co do klinické prezentace, rychlosti progrese atd.)?
2. Zmiňujete 3 kauzální, autozomálně dominantně děděné geny, které jsou spojeny s familiárním výskytem Alzheimerovy choroby (str. 9). Setkáváte se s některým z nich v české populaci častěji než s ostatními?
3. Ve svém článku shrnujícím postupy vyšetřování Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby (str. 142-160) zmiňujete rozdílný přístup k testování korneálních dárců na přítomnost patologického prionového proteinu v České republice a na Slovensku. Proč tomu tak je?

Závěr
Dosažené poznatky jsou v mnoha ohledech zásadní a rozšířily znalosti nejrůznějších aspektů neurodegenerativních onemocnění. Dizertační práce svědčí o velmi dobré orientaci autorky v dané problematice a prokázala předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu "Ph.D." za jménem.

Doc. MUDr. Kristýna Němejcová, Ph.D.
Ústav patologie 1. LF UK a VFN
Studničkova 2
128 00 Praha 2

V Praze 25.7.2022 .....
podpis