

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Michal Židó

Školitel: prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA

Název práce: Metabolomika mozkomíšního moku u roztroušené sklerózy

Základní charakteristika práce

Česky psaná dizertační práce, jejímž autorem je MUDr. Michal Židó, se zabývá metabolomikou roztroušené sklerózy (RS). Cílem bylo stanovit signifikantní rozdíly v metabolomu mozkomíšního moku v počátečním stádiu RS v porovnání s mozkomíšním mokem kontrolní skupiny. U signifikantně změněných metabolitů byla zhodnocena korelace mezi jejich koncentracemi a klinickým stavem pacienta hodnoceným dle škály EDSS. Byly provedeny i korelace mezi koncentracemi metabolitů od projevu prvních příznaků do odběru vzorku mozkomíšního moku.

Prostřednictvím publikované studie na souboru dobře charakterizovaných českých pacientů bylo konstatováno, že u pacientů s RS dochází ke statisticky významnému poklesu různých metabolitů (arginin, histidin, glutamát, cholin, tyrosin, serin, kyselina linoleová a kyselina stearová) a zvýšení koncentrace spermidinu. Za potenciálně nejvýznamnější metabolity pro časnou fázi RS autor považuje arginin, histidin a kyselinu palmitovou. Autor dále koreloval výsledky metabolomické analýzy s hodnotami EDSS po první atace RS v době odběru mozkomíšního moku, po 1. roce a po 2 letech. V případě hodnot EDSS byla zjištěna po statisticky signifikantní negativní korelace s koncentracemi histidinu po 1. roce a po 2 letech.

Práce se dále zabývala možnostmi použití některých biomarkerů ve stanovení prognózy RS. Vyšetřované biomarkery byly gliální fibrilární acidický protein a lehké řetězce neurofilament v séru a mozkomíšním moku. Jejich hladiny byly korelovány s hodnotami EDSS, po 1. roce léčby nebyly korelace považovány za statisticky signifikantní. U části pacientů, kteří v období vyšetření mozkomíšního moku absolvovali vyšetření evokovanými potenciály, byly korelovány hodnoty EDSS a výsledky evokovaných potenciálů.

Členění a hlavní výsledky práce

Úvodní kapitola se věnuje etiologii, epidemiologii a patofyziologii RS, diagnostice a diferenciální diagnostice RS, klinickým projevům a současným možnostem léčby. V rámci diagnostiky RS je uvedena magnetická rezonance, vyšetření mozkomíšního moku, evokovaných potenciálů a optická koherentní tomografie. Stěžejní části se věnují mozkomíšnímu moku, vybraným biomarkerům roztroušené sklerózy, metabolomice a současnému stavu zkoumaného problému.

V další části autor stručně vytyčuje cíle studií, které jsou součástí dizertační práce. Věnuje se metodice dizertace, kdy hlavním cílem bylo zhodnocení potenciálu metabolomiky jako zdroje nových biomarkerů mozkomíšního moku RS. Je charakterizován zkoumaný soubor, vysvětlen odběr a zpracování biologického materiálu, laboratorní zpracování metabolomiky mozkomíšního moku, zpracování klinických a paraklinických dat.

Další kapitola nazvaná „Výsledky“ shrnuje výsledky metabolomické analýzy, analýzy NfL a GFAP, výsledky evokovaných potenciálů a EP skóre. V části práce nazvaná "Diskuse" je rozebrán hlavní cíl této práce, tedy nalézt rozdíly v koncentracích metabolitů v mozkomíšním moku u pacientů v počátečních stádiích RS. Tento rozdíl byl následně objasněn z patofyziologického hlediska. Byl zhodnocen význam hladin GFAP, NfL a nálezů evokovaných potenciálů.

Závěrečná kapitola shrnuje stručně výsledky autorových prací pro klinickou praxi podtržením a) složení mozkomíšního moku u pacientů v počátečních stádiích RS je v porovnání s kontrolami z hlediska aminokyselin signifikantně rozdílné b) signifikantní rozdíly v mozkomíšním moku pacientů v počátečních stádiích RS jsou v hladinách argininu, histidinu, spermidinu, glutamátu, cholinu, kyseliny olejové, kyseliny stearové, kyseliny linoleové, serinu a tyrosinu c) histidin signifikantně prokazoval středně silnou negativní korelaci při korelaci koncentrací metabolitů s hodnotami EDSS po 1 a 2 letech a d) evokované potenciály odrážejí aktuální klinický stav pacienta s RS v podobě hodnot EDSS a představují určitý prognostický marker.

Literární aparát zahrnující svědčí o dlouhodobém a hlubokém zájmu autora o téma RS. Dizertační práce je zpracována pečlivě, faktické a textové chyby se vyskytují ojediněle.

Hodnocení a připomínky

K předložené habilitační práci mám několik drobných poznámek či doporučení. Bylo by vhodné, vzhledem k názvu dizertační práce " Metabolomika mozkomíšního moku u roztroušené sklerózy " se zaměřit i na metabolomiku v kontextu modelu experimentální autoimunitní encefalitidy a podrobněji se zmínit o možnostech využití metabolomiky v léčbě RS. To by jistě zvýšilo atraktivnost celé dizertační práce.

Dotazy oponenta:

1. I když je metabolomika slibnou oblastí výzkumu v oblasti nových biomarkerů, jaké jsou dle Vašeho názoru její limity?
2. V posledních letech jsme svědky intenzivního výzkumu a akcelerace vývoje nových léčiv používaných v terapii RS a jejich postupného zavádění do klinické praxe. Tyto pokroky v léčbě podstatně zlepšují vyhlídky nemocných s RS na zkvalitnění života a příznivější průběh nemoci. Jakou zásadní roli/přínos má dle Vašeho názoru metabolomika?

Závěrečné doporučení:

Na základě předchozího hodnocení lze uzavřít, že předkládaná dizertační práce je zpracována na velmi dobré odborné úrovni a odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na tento typ prací. Práce splňuje základní náležitosti kladené na dizertační práce, proto práci doporučuji k obhajobě a po úspěšné obhajobě této práce doporučuji udělení titulu Ph.D. Student prokázal tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu.

Doc. MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové



