

Posudek oponenta disertační práce Mgr. Terezy Hrnčiarové, MSc.

Název práce: Hodnocení klinických a paraklinických markerů aktivity nemoci u autoimunitních onemocnění nervového systému

Školitel: doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Doktorský studijní program: Neurovědy

Školící pracoviště: Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Předložená disertační práce se zabývá tématem, které patří do oblasti zájmu neurologie, a to jak v oblasti klinické praxe, tak teoretického výzkumu. Tuto problematiku shledávám jako velmi potřebnou a aktuální, neboť roztroušená skleróza je společensky a zdravotnicky velmi závažné onemocnění, které postihuje celosvětově téměř 3 miliony jedinců a je hlavní příčinou trvalé neurologické invalidity zejména mladých dospělých osob.

Práce shrnuje výsledky vlastního výzkumu autora a jeho vědeckého kolektivu v oblasti specifické terapie RS a zabývá se studiem paraklinických biomarkerů choroby. Disertační práce i autoreferát jsou napsané v anglickém jazyce, souhrn v autoreferátu i v disertaci je v anglickém a českém jazyce. Disertační práce má 83 stran, autoreferát 23 stran, na poslední straně je seznam publikací autora, které byly publikovány v impaktovaných časopisech. Členění disertace lze považovat za standardní. Grafické ztvárnění a statistické zpracování je velmi kvalitní. Za pozitivní považuji množství prostudovaných primárních zdrojů, také počty pacientů zahrnutých do analýzy z obou národních registrů (celkově okolo 6000 jedinců), což považuji za jeden z největších přínosů práce. Vhodně je umístěn seznam zkratk.

Úvod práce je přehledný, didaktický, jednotlivé kapitoly jsou zaměřeny na diagnostiku, klinický obraz, průběh, klasifikaci a léčbu onemocnění. Terapii RS rozděluje autorka na vysokoúčinnou a léčbu první volby a poukazuje na význam konceptu - No evidence of disease activity evaluation (NEDA). V další kapitole se věnuje biomarkerům, kam řadí lehké řetězce neurofilament. V neposlední řadě uvádí základní informace o registru pacientů s RS (ReMuS), ve kterém jsou zahrnuta data 85% nemocných v České republice.

Hypotézy jsou jasně definované, práce má dva cíle, z nichž první porovnává efektivitu různé léčebné strategie - iniciální zahájení léčby vysokoúčinnou terapií či léky první volby s využitím klinických dat získaných z českého a švédského národního registru. Druhým cílem je zjištění, zda mohou být sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament využity jako biomarkery pro predikci budoucího klinického vývoje a radiologické aktivity choroby.

Metodika je přehledná, byla zpracována data 3328 pacientů z českého registru ReMuS, kteří zahájili DMT léčbu od ledna 2013 do prosince 2016 a 2923 pacientů ze švédského registru. Do vlastní analýzy bylo zařazeno 2991 jedinců z českého a 1529 švédského registru. Sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament byly stanoveny u 172 pacientů po první demyelinizační příhodě, kteří byli zařazeni do prospektivní klinické studie SET (Study of Early Interferon beta-1a Treatment).

Statistické zpracování - ačkoli jsou vstupní demografická data pacientů českého a švédského registru signifikantně rozdílná; signifikantně se liší také procento nemocných, u kterých byla zahájena terapie léky první volby (v českém registru 95,4% oproti 60,6%); autoři s využitím pokročilých statistických metod získali spolehlivé výsledky. Statistické zpracování bylo provedeno na velmi vysoké úrovni.

Výsledky disertační práce s využitím rozsáhlých klinických dat získaných z národních registrů potvrzují a rozšiřují některá zjištění. Dokladují zejména vyšší efektivitu a lepší budoucí vývoj nemoci při zahájení léčby vysoce účinnou terapií při porovnání s méně agresivní léčbou a význam včasného nasazení specifické léčby v klinické praxi. Práce potvrzuje, že hladiny lehkých řetězců neurofilament mohou být využity v predikci průběhu choroby i mozkové atrofie.

Adekvátně jsou diskutovány výsledky šetření autorky s relevantními údaji ze světové literatury. Závěr je formulován jasně a výstižně.

Závěr hodnocení disertační práce

Disertační práce Mgr. Terezy Hrnčiarové, MSc., nazvaná „**Hodnocení klinických a paraklinických markerů aktivity nemoci u autoimunitních onemocnění nervového systému**“ splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci v oboru Neurovědy na Universitě Karlově a prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé práci. Doporučuji komisi pro obhajobu tuto práci přijmout a po úspěšné obhajobě udělit Mrg. Tereze Hrnčiarové, MSc. titul Ph.D. za jménem.

Dotazy oponenta k tématu

Jaké biomarkery u RS se jeví na základě Vašich výzkumných šetření jako perspektivní pro případnou rutinní neurologickou praxi a proč?

Studovali jste hladiny lehkých řetězců neurofilament také u jiných autoimunitních onemocnění?

V Brně dne 28.2.2024

doc. MUDr. Yvonne Benešová, Ph.D., oponent
Neurologická klinika FN Brno a LF MU