



Neurologická klinika

Neurologická klinika a Centrum klinických
neurověd 1. lékařská fakulta Univerzita
Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice
Kateřinská 30, 128 21 Praha 2



Posudek oponenta disertační práce studenta MUDr. Daniela Baumgartnera

Název: Neurogenetické, biochemické a kognitivní aspekty familiární i sporadické formy amyotrofické laterální sklerózy v populaci České republiky

předkládané v roce 2024 na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Motol

Předložená disertační práce se zaměřuje na diagnostiku amyotrofické laterální sklerózy (ALS). Respektive se zamýšlí nad tím, zda může vyšetření lehkých a těžkých řetězců neurofilament v likvoru a v séru ulehčit diferenciální diagnostiku. A také se zabývá zastoupením nejčastějších genetických variant u českých ALS pacientů. Autor zpracoval téma odpovídající celosvětovým trendům a jedná se o aktuální problematiku, protože přinejmenším genetické testování je již, i s přihlédnutím k novým terapeutickým trendům, zaváděno do rutinní praxe.

Disertační práce autora má i s literaturou a dvěma stranami přílohy celkem 115 stran. Na vlastní text připadá 84 stran, citováno je 254 publikací. Práce obsahuje všechny potřebné náležitosti jako je prohlášení, poděkování, abstrakt a klíčová slova v českém a anglickém jazyce, dále seznam zkratk a obsah práce na začátku. Stejně tak nechybí přílohy a seznam publikací na konci. Samotné publikace přiložené nejsou. Souhrnný IF je více než dostatečný a u obou prvoautorských publikací je IF=4,8 a IF=3,2.

Vlastní text práce je členěn na úvod do řešené problematiky s podrobným rozбором etiopatogeneze, genetických a exogenních faktorů. Dále se autor věnuje klinickému obrazu, diagnostickým kritériím a možným vyšetřením. A již zde v souhrnu aktuálních poznatků je jasně vidět, jak komplikovaná celá problematika je. ALS je multifaktoriální onemocnění charakterizované interakcí mezi genetickou predispozicí a environmentálními faktory. Jedná se o velmi heterogenní onemocnění s velkým množstvím proměnných, ať už se jedná o různou variabilitu příznaků nebo délku přežití. A fenotypová variabilita se týká i samotných genů, kdy jednotlivé varianty genů se mezi sebou liší i svou penetrací/manifestací onemocnění, často i v závislosti na věku pacienta. Limitace má i vyšetření lehkých a těžkých řetězců neurofilament, která se vyskytují i u jiných diagnóz jako jsou trauma, neurodegenerativní a zánětlivá onemocnění. Zvýšená mohou být ale i ve starším věku u zdravých jedinců.

Hypotézy jsou srozumitelně formulované. Metodika je správná, přiměřená hypotézám, zdůvodněná vyčerpávajícím způsobem. Výsledky a diskuze jsou dobře zpracovány. Podrobný text je provázen přehlednými tabulkami a ilustrativními obrázky. V diskusi jsou vypíchnuta nejdůležitější zjištění. Z výsledků vyplývá, že vyšší hladiny neurofilament v séru i v likvoru přesvědčivě korelují

s klasickým obrazem ALS. Ale tam, kde jsou diagnostické pochybnosti nebo pomalu progredující motorický deficit, tam jsou bohužel také hodnoty neurofilament nižší. Studie také potvrdila, že nejčastější genetickou variantou v ČR je C9orf72 a je většinou spojená s bulbárními příznaky. Literatura obsahuje správné a relevantní citace uvedené v jednotném formátu.

Řešené téma je autorem velmi dobře a do hloubky zpracované. Stran genetické analýzy i hodnocení neurofilament v české populaci se jedná o velmi aktuální a přínosné téma. Autor jako první publikoval výsledky hladin lehkých a těžkých fosforylovaných řetězců neurofilament v tělesných tekutinách u podskupin ALS pacientů.

Práce je po formální i obsahové stránce dobře zpracovaná, přehledně členěna. Používané termíny jsou v souladu s aktuálně užívanou odbornou terminologií.

Jen některé pasáže jsou méně čtivé, drobností je, že desky autoreferátu jsou otočené oproti ostatním stránkám. A je škoda, že na konci nebyl zopakován a více zdůrazněn případný klinický výstup do běžné praxe nebo nějaký diferenciálně diagnostický návod.

Dotazy k obhajobě

1) Prosím ještě shrňte, zda tedy používáte neurofilamenta v klinické praxi? A případně, kdy byste tuto metodiku použil v rámci diferenciální diagnostiky.

2) Provádíte lumbální punkci a magnetickou rezonanci mozku u ALS pacientů rutinně?

3) Co se týče genetiky, stačí v klinické praxi „malý panel“ základních genů, nebo vyšetřujete celý panel a již vidíte jako zajímavé i jiné geny či jejich kombinace?

Závěr

Doktorand prokázal tvůrčí schopnosti k samostatné vědecké práci a k udělení titulu Ph.D.

Předložená autorská práce přináší originální poznatky a jednoznačně splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto ji doporučuji k obhajobě. A věřím, že komise předloženou práci posoudí kladně a uchazeči titul Ph.D. udělí.

V Praze 2.12.2024

MUDr. Michaela Týblová, Ph.D.
Neurologická klinika a Centrum klinických
neurověd 1. LF UK a VFN v Praze