



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN
Albertov 4
128 00 Praha 2

Oddělení Ph.D. studia 2. LF UK
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Oponentský posudek dizertační práce „Neurogenetické, biochemické a kognitivní aspekty familiární a sporadické formy amyotrofické laterální sklerózy v populaci České republiky“

Navrhovaná práce MUDr. Daniela Baumgartnera popisuje neurologické, genetické a kognitivní projevy onemocnění ALS u českých pacientů. Práce přináší nové poznatky v oblasti biomarkerů a genetického profilu pacientů s ALS v ČR. Předkládaná práce je přehledně členěná a dostatečně obsažná, po formální stránce je zpracování velmi dobré.

Velkým benefitem je detailní klinický popis souboru, včetně rozdělení fenotypů na bulbární a spinální a rozdělení jednotlivých jednotlivých subtypů forem (tabulka č. 6). Autor se věnuje také problematice kognitivních defektů v souvislosti se spektrem ALS a frontotemporální demence. Pomocí ALSFRS-R skóre hodnotí rychlost progresu onemocnění, pomocí kterého definuje podskupiny pacientů na pomalé, intermediární a rychle progredující. Klinický popis i analýza biomarkerů je dosud nejkomplexněji zpracovaným popisem ALS pacientů v České republice.

V teoretické části autor zmiňuje chybějící data v Evropských populacích příbuzných české populaci a jako jedinou dostupnou studii zmiňuje Slovinskou studii Vrabec K et al. Bylo by přínosné zmínit několik genetických studií z Polska (Berdynski, et al, 2022; Gromicho et al, 2021 a další).

V metodické části vyzdvihují precizní popis metod molekulárně genetické části, přípravy knihoven, jakož i detailní popis bioinformatického zpracování a vyhodnocení. Za významný ale považují chybné stanovení cut-off hranice mezi pozitivním a negativním nálezem hexanukleotidových expanzí v genu *c9orf72*. Autor vyhodnocuje jako pozitivní nález přítomnost > 50 - 60ti repetice *c9orf72* a odkazuje

na manuál výrobce, zatímco manuál výrobce navrhovatelem použité soupravy Amplidex i dostupná literatura stanoví hranici patogenity > 30 repetit. To může ovlivnit konečné zhodnocení dat.

V genetické části výsledků autor prezentuje řadu zajímavých genetických nálezů jako je detekce 7mi nových nepopsaných variant, nálezy patogenních variant v genech *FUS* a *TARDBP* a dalších a uvádí přehled detekovaných variant neznámého původu. Dále se věnuje porovnání fenotypového projevu spektra ALS-FTD v souvislosti s hexanukleotidovou expanzí v genu *c9orf72* a koreluje nález patogenních hexanukleotidových expanzí s fenotypem FTD.

Celkově oceňuji vědecký přínos i rozsah navrhované práce. Téma vzácných onemocnění jako amyotrofická laterální skleróza je nesnadné a sběr dat je často limitovaný mnoha faktory. MUDr. Daniel Baumgartner předkládá inovativní práci s multidisciplinárním přesahem a s velkým potenciálem pro využití v klinické praxi.

Otázky:

1. První z publikovaných prací se zabývá stanovením neurofilament NfL a pNfH v likvoru. Jaké je využití výsledků NfL a pNFH v likvoru nebo v séru v klinické praxi u pacientů s ALS nebo u pacientů s jiným neurodegenerativním onemocněním?
2. Jak souvisí věk nástupu onemocnění s přítomností expanze v *c9orf72* a jak je tomu ve vašem souboru u familiární a u sporadických pacientů s ALS?

Předložená práce splňuje nároky kladené na disertační práci a jednoznačně ji doporučuji k obhajobě.

Mgr. Lenka Šlachťová, Ph.D.