

Oponentský posudek

na habilitační práci MUDr. Marty Zvěřové, Ph.D., z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice Praha na téma: „*Potenciální plazmatické biomarkery Alzheimerovy choroby*“

Habilitační práce má rozsah 122 stran včetně citací a přiložených publikací.

Na úvodních 40 stranách jsou shrnuty aktuální poznatky o Alzheimerově nemoci (AN), od neuropatologie přes klinické projevy, diferenciální diagnózu a současná diagnostická kritéria až po terapii a nové neurovědní výhledy. Téma je zpracováno výstižně a srozumitelně. K této části mám jen několik poznámek:

- str. 14: „skupina primárně neurodegenerativních chorob, kde je hlavním etiopatogenetickým činitelem atrofie mozku“ – toto tvrzení je zavádějící, atrofie není příčinou, ale průvodním jevem neurodegenerativního procesu, který postupně vede k zániku neuronů (numerická atrofie) a úbytku synapsí
- kapitola 8 věnovaná diagnóze AN: vedle diagnostických kritérií NINCDS-ADRDA a DSM-V jsou diskutována i kritéria NIA-AA z roku 2011 (založená na biomarkerech), ale není uveden jejich název (tedy kritéria National Institute on Aging—Alzheimer's Association)
- str. 30: „jiné metody PET s validními ligandy, například se substancí PiB (Pittsburgh B)“ – pittsburská substance se používá pouze ve výzkumu, vzhledem k jejímu výrazně krátkému poločasu rozpadu; v ČR jsou na vybraných pracovištích nukleární medicíny komerčně dostupné preparáty florbetaben (Neuraceq®) a flutemetamol (Vizamyl®)

Poté je na 10 stranách diskutována problematika biomarkerů nejen v obecné rovině, ale i zevrubně na úrovni buněčné, synaptické i strukturální s přihlédnutím k možnostem intravitální diagnostiky Alzheimerovy nemoci.

Na dalších 45 stranách jsou představeny a komentovány (v angličtině) výsledky jednotlivých výzkumných prací autorky a jejích spolupracovníků, které jsou použity v habilitační práci.

Hlavním cílem habilitační práce bylo měřit změny biochemických a genetických parametrů u AN s hypotézou, že existuje významná asociace AN s různými genetickými polymorfismy a biochemickými parametry měřitelnými v periferní krvi; rovněž byl sledován vztah mezi těmito parametry a tíží kognitivního deficitu i depresí u AN.

Autorka referuje výsledky svých vědeckých publikací, které umožnily naplnit definované cíle práce. Hlavní výsledky jsou následující: 1) souvislost mezi vysokými hladinami kortizolu a homocysteinu a stupněm kognitivního deficitu u AN; 2) zvýšení plazmatické hladiny prolaktinu a změny v mitochondriálním metabolismu u AN (snížení aktivity citrátsyntázy a komplexu IV, snížení koncentrace koenzymu Q10, snížení respirační rychlosti destičkových mitochondrií; zvýšení aktivity komplexu II, zvýšení aktivity transkripčního faktoru CREB v lymfocytech); 3) vztah mezi vyšší plazmatickou hladinou kortizolu a homocysteinu, nižší koncentrací BDNF v plazmě obohacené destičkami a zvýšením aktivity GSK-3b v destičkách u AN s depresí; 4) zvýšení rizika AN u některých genových polymorfismů (geny pro 5-HTT a pro HSP70, genotyp Apo E4)

Celkové hodnocení

Studie se integrují do současného výzkumu neurodegenerace s cílem identifikovat použitelné biomarkery v periferní krvi, které by umožnily zpřesnit klinickou diagnózu Alzheimerovy nemoci u žijících pacientů a vyhnout se tak invazivnímu diagnostickému přístupu (odběr mozkomíšního moku).

Habilitační práce zviditelňuje roli některých biomarkerů detekovatelných v periferní krvi nejen pro detekci AN, ale i ve vztahu k tíži kognitivního deficitu a k přidružené depresi u pacientů s AN. Dalším významným zjištěním je role polymorfismu vybraných genů pro zvýšení rizika AN, a to se vztahem nebo i bez vztahu k depresi.

Otázky:

1) Které ze studovaných biomarkerů (nebo jejich kombinace) mají největší potenciál k využití v klinické praxi?

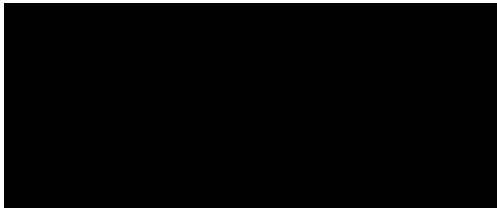
2) Lze uvažovat opakované stanovování některých z uvedených biomarkerů jako markery predikce progresu AN v čase?

3) Mohou nálezy biomarkerů ve vztahu k depresi u AN ovlivnit management deprese u pacientů s AN?

4) Lze doporučit testování vybraných nových biomarkerů u pacientů s podezřením na AN, nebo již i jako screenovací metodu u dosud asymptomatických jedinců?

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit titul docent pro obor psychiatrie.

V Praze, dne 24.5.2019



doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Kateřinská 30

120 00 Praha 2