



Oponentský posudek disertační práce

Název práce: „Imunologické parametry v mozkomíšním moku u dětí s autoimunitním onemocněním centrálního nervového systému“

Autor práce:

MUDr. Hana Halmová

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Studijní program: Imunologie

Oponent:

doc. MUDr. Tomáš Uher, Ph.D.

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Formální obsah:

Disertační práce má rozsah 68 stran a je navíc doplněna o full-texty zveřejněných publikací. První část práce ve zkratce popisuje neuroimunologii vybraných neurologických autoimunitních onemocnění u dětí. V empirické části práce autorka popisuje metodiku a výsledky 5 výzkumných projektů. Výsledky všech prací jsou publikovány v časopisech s impakt faktorem. Z nich je u jedné originální práce (II. kvartil dle WOS) a jednoho přehledového článku (IV. kvartil dle WOS) první autorkou. Práce byly publikovány v kvalitních časopisech. Práce je napsaná přehledně, je dobře literárně dokumentována a je po formální a stylistické stránce zpracován na dobré úrovni.

Základní výsledky práce:

Cílem práce je vyšetření hladin vybraných prozánětlivých cytokinů a chemokinů v séru a mozkomíšním moku u dětí, které trpí některou z neurologických autoimunitních onemocnění centrální nervové soustavy (CNS). Výzkum se zaměřil na srovnání hladin vybraných cytokinů a chemokinů mezi nemocnými dětmi a kontrolami. V další části práce se autorka zaměřila na popis dynamiky vývoje jejich hladin v průběhu onemocnění a po nasazení protizánětlivé léčby. Práce nejen potvrdila některé výsledky předešlého výzkumu, ale taky popisuje některé originální výsledky. Nemocné děti měly zvýšené hladiny většiny cytokinů a chemokinů a jejich hladiny klesaly po nasazení léčby a korelovali se ostatními zánětlivými biomarkery a někdy i s klinickým stavem dětí. Hypotézy byly celkem jasně stanovené. Metodika výzkumu byla přiměřená, a závěry výzkumu jsou podloženy výsledky analýz.



Hlavní závěry:

Projekt 1.: CXCL13 byl nejlepší marker zánětu v CNS, ostatní markery měli slabou senzitivitu a specificitu.

Projekt 2.: Děti s nově diagnostikovanou RS mají zvýšené hladiny chemokinů. Nízká hladina CCL2/MCP-1 byla spojena s trendem pro vyšší relabující aktivitu během dalšího sledování.

Projekt 3.: Děti s anti-NMDAR encefalitidou měly elevaci hladin cytokinů a chemokinů jen v mozko-míšním moku, což naznačuje kompartmentalizaci imunopatologických mechanismů v CNS u této diagnózy.

Projekt 4.: Protizánětlivá léčba u dětí s Rasmussenovou encefalitidou redukovala imunologické markery zánětu v CNS, neměla ale zásadní efekt na farmakorezistentní epilepsii.

Projekt 5.: Přehledový článek o etiologii a diagnosticko-terapeutickém algoritmu u akutních myelitid dětí.

Aktuálnost tématu:

Práce se zabývá aktuálním tématem diferenciální diagnostiky a monitorace zánětlivých neurologických onemocnění CNS u dětí. Zlepšení diferenciální diagnostiky a identifikace prediktivních markerů má potenciál zrychlit nasazení účinné léčby a snížit míru ireverzibilního poškození CNS. Navíc stratifikace pacientů podle rizika závažného průběhu nemoci má potenciál zlepšit individualizaci terapie. I když výsledky prací jsou zatím jen předběžné, a je nutný další výzkum, aby se tyto výsledky aplikovali i v klinické praxi, závěry tohoto výzkumu jednoznačně přispívají k současnému poznání v dané oblasti.

Komentáře:

-Pozitivum představuje longitudinální charakter některých projektů a přítomnost kontrolní skupiny dětí.

-Oceňuji, že autorka rozlišuje mezi RS pacienty splňujícími McDonald kritéria 2017 a pacienty s CIS, protože v klinické praxi se v této oblasti dělají někdy chyby.

-I když se v pracích aplikovali běžné statistické postupy, oceňuji přehledné a důsledné statistické zpracování dat, názornou grafickou prezentaci výsledků a spolupráci se zkušenými statistiky (jsou součástí autorských týmů).

-Limitací jsou menší vzorky pacientů, které neumožňují dobře srovnávat cytokinový profil napříč jednotlivými diagnózami. Na druhé straně se u většiny zkoumaných diagnóz jedná o relativně vzácné stavy, a větší vzorky pacientů by bylo možné dosáhnout jedině pomocí multi-centrických projektů.

-str 22.: CIS, RS a optická neuritida je v kapitole „Autoimunitních onemocnění CNS s dominujícím postižením bílé hmoty“ To je sporné zařazení, protože se ukazuje, že poškození šedé hmoty je u pacientů s RS taky velmi výrazné a klinicky důležité, jen se bohužel náročně prokazuje na MR. Vzhledem ke skutečnosti, že optická neuritida je většinou projevem CIS nebo RS, samostatná kapitola pro tuto klinickou jednotku má pravděpodobně omezené opodstatnění.

-str 39.: Projekt 2: „...CCL2/MCP-1 byla snížena v mozkomíšním moku u pacientů s relapsem ($p=0.0623$)...“ To je pravděpodobně nepřesné vyjádření, protože hladina významnosti byla nastavena na úroveň $p<0.05$. Hladina nebyla snížena, protože p -hodnota byla nad 0.05. Autoři by mohli zvážit definovat tento výsledek spíše jako trend.

-Další drobné nesrovnalosti jsou převážně jen formálního charakteru a nestojí za zmínku.



Otázky pro autorku:

1. V projektu č. 1 byl odběr vzorků proveden u 15 dětí až po nasazení léčby. Byla tato skutečnost zohledněna v statistické analýze?
2. Byl v projektu č. 2 při analýze asociace mezi cytokinovým profilem a výskytem nového relapsů během sledování zohledněn fakt, že děti zahájili různé typy imunomodulačních terapií (interferony n=1, glatiramer-acetát n=7, teriflunomid n=2, natalizumab n=2, bez imunomodulační léčby n=8) s velmi odlišnou efektivitou na výskyt relapsů?
3. Jaký je aktuální stav a budoucnost měření cytokinů a chemokinů v klinické praxi? Jaké jsou limitace měření, finanční náročnost a variabilita těchto měření? Jsou například hladiny výrazně závislé na diurnální fluktuaci, užívání protizánětlivých léků (včetně nesteroidních antiflogistik), nebo na jiných vlivech?
4. V případě dostupnosti měření i v praxi, které cytokiny a chemokiny nebo jiné imunologické biomarkery mají nejvyšší potenciál při diferenciální diagnostice, predikci a monitoraci autoimunitních nemocí u dětí?

Závěr:

Hodnocená disertační práce obsahuje originální výsledky a splňuje očekávané formální i obsahové požadavky. Na základě předložených výsledků, autorka prokázala předpoklady k samostatné vědecké práci. Práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a po úspěšném obhájení práce udělení vědeckého titulu doktor ve zkratce Ph.D.

V Praze 02.09.2022

doc. MUDr. Tomáš Uher, PhD

Centrum pro demyelinizační onemocnění,

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta,

Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Kateřinská 30, Praha 2, 12000

Tel.: 00420 224966515; e-mail: tomas.uher@vfn.cz