

## Oponentský posudek doktorandské disertační práce

Název disertační práce: **Neurologické projevy Fabryho nemoci**

Autor: MUDr. Petra Reková

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Praha

Předložená disertační práce doktorandky MUDr. Petry Rekové je souborem výstupů čtyř originálních výzkumných projektů, zaměřených na cerebrovaskulární projevy Fabryho choroby (FCh). Tematicky je rozčleněna do dvou celků, v jehož první části se autorka zabývá stanovením prevalence onemocnění v populaci pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou (CMP) a identifikací fenotypu variant genu pro alfa-galaktosidázu A (GLA). V druhé části je výzkum zaměřen na detekci cerebrovaskulárních abnormalit prostřednictvím neinvazivních metod (sonografie a magnetické rezonance (MR)) a stanovuje jejich prediktory u pacientů s FCh v porovnání se skupinou kontrol.

V první práci autorka zmapovala prevalenci FCh v populaci neselektovaných pacientů s iktem (bez ohledu na věk, pohlaví či podtyp CMP) s předpokladem, že budou identifikováni dosud nedagnostikovaní pacienti. Studie byla prospektivní, multicentrická, nábor proběhl v rozsahu tří měsíců v 35 iktových centrech v ČR a zúčastnilo se 986 subjektů. Byli identifikováni 2 pacienti s patogenní variantou GLA genu, dalších 14 mělo variantu nejasného významu. Studie prokázala, že je prevalence FCh u různých typů iktu relativně vysoká, u patogenních variant šlo v obou případech o pacienty pod 50 let věku. Studie tak potvrdila význam screeningu FCh u pacientů s CMP v mladších věkových skupinách.

V druhé studii bylo zařazeno 16 pacientů s variantami GLA genu rekrutovaných z výše uvedeného souboru s následným zařazením dalších 7 dle analýzy rodokmenů. Byla provedena strukturovaná fenotypizace pacientů a identifikováno 8 různých variant GLA. Nálezy vedly k návrhu reklasifikace jedné patogenní mutace G325S z pozdní na klasickou variantu nemoci a byla identifikována i nová varianta nejistého významu R30K. Byl popsán vysoce sugestivní nález při koincidenci lakunární CMP a aseptické meningitidy pro diagnózu FCh. Zjištění potvrdila význam přesné kategorizace genotyp-fenotyp, které by mělo zamezit chybné interpretaci variant a tím i chybnému terapeutickému postupu.

Třetí práce byla monocentrickou průřezovou studií, bylo zařazeno 130 subjektů, z toho 65 pacientů s FCh (38 žen) a 65 kontrol adjustovaných na věk a pohlaví. Ultrasonograficky byly měřeny strukturální a hemodynamické parametry extra- i intrakraniálních tepen. U pacientů s FCh v porovnání s kontrolami byla zjištěna větší tloušťka intimo-mediální šíře (IMT) i větší průměr vertebrálních tepen (AV), v arteria cerebri media (ACM) pak vyšší pulzatilní index (PI) i významné snížení cerebrovaskulární reaktivity (CVR) na dolní hranici normy, ovšem s významně vyšší variabilitou CVR v opakovaných testech což bylo identifikováno jako fenotyp specifický znak FCh. Uvedené nálezy potvrdili komplexnost CV postižení u FCh.

Ve čtvrté kohortové studii bylo zařazeno 85 nositelů GLA genu (extenze subjektů z předchozí studie) a zkoumané charakteristiky byly rozšířeny o analýzu strukturálních lézí v oblasti bílé hmoty (WML) na MR. Započítáno bylo rovněž skóre tíže choroby Mainz Severity Scale Index (MMSI). Jako významné prediktory strukturálních změn byly identifikovány tíže postižení dle MMSI a věk, u hemodynamických změn také pohlaví a tepová frekvence.

## Hodnocení disertační práce oponentem

### Aktuálnost zvoleného tématu

Zpřesnění a rozšíření diagnostiky FCh zejména u mladších pacientů je stěžejní pro správné terapeutické intervence a umožňuje zabránit rozvoji ireverzibilních orgánových změn. Autorka svým výzkumem prokázala důležitost vyhledávání pacientů v rizikových skupinách a přispěla svou prací i k úpravě doporučení odborné společnosti. Došlo k dalšímu zpřesnění fenotypizace pacientů s variantou GLA, identifikaci nové genotypové varianty a bylo testováno rozšíření možností neinvazivních diagnostických metod - sonografie a MR. Výsledky tohoto výzkumu mohou být zčásti aplikovatelné do běžné klinické praxe i do diagnostických algoritmů specializovaných center, zčásti jsou východiskem pro další výzkum. Zvolené téma disertační práce je dle mého názoru aktuální a významné pro klinickou praxi.

### Zvolené metody a postupy

Práce je členěna do dvou tematických celků, postupně jsou prezentovány výsledky 4 studií i souhrny poznatků. Malé množství zařazených subjektů v druhé studii bylo determinováno omezeným časovým úsekem nábory subjektů, u ostatních projektů jsou vzhledem k prevalenci choroby rozsahy souborů spíše nadstandardní. Ve studii případů a kontrol by mohly být rozšířeny cévně rizikové faktory s příslušnou adjustací či eliminací při zkoumání vlastního vlivu FCh na cerebrovaskulární charakteristiky. Publikované výsledky jsou nicméně velmi zajímavé a statistické metody odpovídají typu zpracovaných dat a k metodologii proto nemám zásadní výhrady.

### Kvalita formálního zpracování

Formální zpracování odpovídá požadavkům na doktorskou disertační práci, celkový rozsah práce je 96 stran, členění práce je správné, po teoretickém úvodu a vymezení cílů práce následuje rozbor výzkumných projektů, včetně metodik a výsledků se souhrnnou diskusí a závěrem. Práce obsahuje abstrakt, seznam zkratk i seznam literatury se 177 citacemi.

### Výsledky disertace, nové vědecké poznatky

Výstupem disertace jsou 4 publikace v impaktovaných časopisech (doktorandka je první autorkou ve všech publikacích, v jednom případě jde o sdílené spoluautorství): 3 byly publikovány v mezinárodních impaktovaných časopisech a 1 v česko – slovenském impaktovaném časopise. Výsledky výzkumu přispívají k rozšíření poznání o Fabryho chorobě z pohledu epidemiologického, klinického i diagnostického. Za zvlášť důležité lze považovat přínos nových doporučení v rámci vyhledávání variant GLA v rizikových skupinách pacientů, identifikace nové varianty genu i návrh překlasifikování jedné stávající varianty. Testování možností diagnostiky prostřednictvím neinvazivních metod jsou podnětným bodem pro další výzkum a metoda sonografické detekce CVR variability se jeví pro FCh fenotypicky specifická.

### **Dotazy na disertanta (pokud bude prostor k diskusi v rámci obhajoby):**

Jaká byste navrhovala zpřesňující kritéria pro vyhledávání FCh u pacientů do 50 let v kategorii kryptogenních CMP?

V prevalenční studii jste uvedla relativně časté zastoupení varianty D313Y u akutních CMP v porovnání s běžnou populací, která však není patogenní variantou a u pacientů nepopisujete ani zvýšené biomarkery lysoGB3, ale zmiňujete její vliv jako rizikový faktor iktu. Jak si toto možné riziko vysvětlujete? Jde o jiné mechanismy než lysosomální střádání? Jedná se o pilotní nález nebo jsou další studie na zvýšený výskyt varianty D313Y u akutní CMP?

Jeví se Vám zmíněné neurosonologické techniky relevantní pro implementaci do diagnostického algoritmu? Jak racionální je např. aplikovat CVR variabilitu do klinických vyšetření? Byla technika měření VB povodí validována jinou studií?

Při měření WML prostřednictvím automatické kvantifikace na MR jste potvrdili jejich větší volum ve srovnání s populací kontrol, a to i v souladu s dalšími studiemi. Jako prediktor výraznějšího postižení jste potvrdili tíž FCh dle MMSI. Kromě mikrovaskulárního postižení uvádíte i další faktory. Máte teorii, o jaké by se mohlo jednat i po vyloučení vlivu jiných známých vaskulárních faktorů?

### **Vyjádření oponenta k obhajobě disertační práce**

V celkovém hodnocení konstatuji, že doktorandka MUDr. Petra Reková prokázala schopnost kvalitně zpracovat zvolené téma a naplnila další předpoklady úspěšné vědecké práce. Předložená disertační práce má charakter originální práce a splňuje požadavky doktorského studijního programu v oboru neurověd. Dle §47 zákona o VŠ č. 111/98 Sb. tedy doporučuji tuto disertační práci k obhajobě.

V Praze dne 31.8.2023

MUDr. Petra Kešnerová, Ph.D.