

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Milana Grofika, Ph.D.

„Parkinsonova choroba: biochemické aspekty diagnostiky a léčby“

Posudek zde předkládaný je posudkem na habilitační práci MUDr. Milana Grofika, Ph.D. ve verzi, která mi byla doručena dne 21. 8. 2023. Podle oficiálních informací, doručených taktéž z děkanátu JLF UK v Martine byla důvodem drobných úprav habilitační práce nadměrná textová shoda s disertační prací habilitanta. Protokoly o nové kontrole originality mi byly doručeny elektronicky dne 7. 8. 2023.

Habilitační práce, předkládaná MUDr. Milanem Grofikem, Ph.D., odborným asistentem Neurologické kliniky JLF UK v Martine, je objemným spisem, který má celkem **68** číslovaných stran a **145** nečíslovaných stran příloh, jež jsou reprinty 12 prací habilitanta, jež se vztahují k zpracovávané problematice.

Prvních 68 stran habilitační práce je rozděleno do několika oddílů. V abstraktu autor stručně informuje o obsahu práce a uvádí důvody, proč zvolil dané téma. Po jednostránkovém úvodu následuje část věnovaná epidemiologii a etiopatogenezi Parkinsonovy nemoci. V této části autor na celkem 11 stranách podává přehled současných znalostí genetického a environmentálního pozadí Parkinsonovy nemoci, patologie Parkinsonovy nemoci a biochemickým aspektům neurodegenerace (str. 10–21). Klinický obraz Parkinsonovy nemoci, tj. motorických a nemotorických příznaků, spolu s hodnotícími škálami obou typů postižení, jsou popsány na dalších 3 stranách (str. 23–25). Dalších osm stran je věnováno biochemickým aspektům léčby Parkinsonovy nemoci, přičemž autor věnuje nejdříve pozornost nejdůležitějším lékovým skupinám, používaným k terapii Parkinsonovy nemoci (L-DOPA, inhibitory COMT, inhibitory MAO-B, agonisté dopaminových receptorů, non-dopaminergní preparáty); v dalších podkapitolách komentuje obecnou adherenci k farmakoterapii, postavení homocysteinu v patogenezi Parkinsonovy nemoci, vzájemný vztah homocysteinu a léčby L-DOPA a nakonec problematiku vitamínů skupiny B a kyseliny listové (str. 28 – 36). Osm stran je věnováno problematice polyneuropatie u Parkinsonovy nemoci, autor podrobně komentuje dosavadní poznatky týkající se polyneuropatie, způsobené léčbou L-DOPA (jak ve formě orálních preparátů, tak ve formě preparátů podávaných intraduodenálně) a také vztah polyneuropatie a entakaponu, jednoho z inhibitorů COMT. Autor zmiňuje i prediktory polyneuropatie u nemocných léčených pro Parkinsonovu nemoc a zakončuje tuto část souhrnem poznatků týkajících se jiných etiologických faktorů polyneuropatie (str. 39–47). Projekt habilitační práce, tj. motivaci k sestavení spisu na toto téma, a hlavní cíle, které si při vypracování habilitační práce vytkl, popisuje na posledních 3 stranách textu obecné části habilitační práce (str. 48–50). Patnáct posledních stran obecné části práce je věnováno soupisu použité literatury (str. 51–65).

Obecná část habilitační práce je doplněna celkem 12 přílohami, které bez výjimky tvoří plné reprinty původních prací, publikované v impaktovaných odborných časopisech v posledních 8 letech, tj. od roku 2015 do roku 2023. Všechny tyto práce se zabývají etiopatogenetickými aspekty Parkinsonovy nemoci. 3 práce zkoumají molekulárně-genetické aspekty parkinsonismu a dalších neurodegenerativních onemocnění, 4 práce se zabývají hodnotícími škálami, používanými při klinickém stagingu Parkinsonovy nemoci a jejich implementací do slovenského jazykového milieu. Jedna práce se zabývá vzájemným vztahem oxidativního stresu a motorického subtypu Parkinsonovy nemoci. 4 práce s týkají farmakoterapie Parkinsonovy nemoci, přičemž v jedné práci byl zkoumán efekt rasagilinu na parkinsonský freezing, v dalších dvou pracech byly zkoumány adherence parkinsonských pacientů k farmakoterapii a různé další aspekty domácí perorální terapie. Podle mého názoru nejvýznamnější autorova práce se zabývá vzájemnými vztahy mezi léčbou L-DOPA s entacaponem a rozvojem polyneuropatie u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Ve všech pracech, které jsou přílohami habilitační práce, je doktor Grofik autorem nebo spoluautorem: ve 2 pracech je prvním a korespondujícím autorem, v 10 pracech je spoluautorem, přičemž v 6 z těchto prací je v rámci článku jeho role explicitně definována. Zásadním příspěvkem autora do světového písemnictví je práce, zkoumající vzájemný vztah intrinsického homocysteinu a léčby kombinací L-DOPA/entacapon, a roli této interakce v genезi polyneuropatie u Parkinsonovy nemoci.

Projekt a cíle habilitační práce, jak je autor definuje na stranách 48–50, jednoznačně rezonují se současnými trendy v oblasti molekulárního, translačního i klinického výzkumu neurodegenerace. Autorovy výzkumné aktivity precizně zapadají do globálního rámce identifikace kandidátních biomarkerů neurodegenerativního onemocnění, a to jak v krevním séru, tak mozkomíšním moku. Koncept personalizované medicíny, aplikovaný na oblast neurodegenerativních onemocnění, automaticky implementuje do diagnosticko-léčebného procesu snahu o co nejčasnější a nejpřesnější diagnózu. Tato skutečnost je navíc v současné době akcentována postupným a (ve skutečnosti velmi) pozvolným získáváním poznatků o možnostech biologické léčby neurodegenerativního procesu. Jakkoliv rychle proběhnou klíčová klinická hodnocení a příslušné molekuly budou zavedeny do klinické praxe, jeden fakt je jasný již teď: diagnózu bude nutno stanovit co nejdříve, pokud možno v iniciální fázi rozvoje vlastního neurodegenerativního procesu. Takovou diagnózu samozřejmě nelze postavit na klinickém vyšetření, ani na výsledcích neurofyziologických testů, takováto diagnóza musí být opřena o biologický „rebound“ vlastního patologického procesu. Proto je jakýkoliv příspěvek k pátrání po kandidátních biomarkerech neurodegenerativního onemocnění tak cenný.

Závěrem konstatuji, že habilitační práce MUDr. Milana Grofika, Ph.D. odpovídá svým rozsahem a obsahem požadavkům kladeným na habilitační práci na Univerzitě Komenského v Bratislavě, a proto doporučuji její přijetí jako podklad pro habilitační řízení; na jeho základě potom doporučuji jmenování MUDr. Milana Grofika, Ph.D., docentem v oboru Neurologie.

V Olomouci, 24. 8. 2023

Prof. MUDr. Petr Kaňovský, Ph.D., FEAN