

Oponentský posudok na habilitačnú prácu.

Názov práce: Prínos analýzy CSF do diagnostiky vybraných neurodegeneratívnych ochorení.

Autor: MUDr. Karin Gmitterová, PhD.

Pracovisko: II. neurologická klinika LFUK a UNB

Študijný odbor: Neurológia (7.1.11.)

Predkladaná habilitačná práca odbornej asistentky II. neurologickej kliniky LFUK a UNB MUDr. Karin Gmitterovej, PhD. s názvom „Prínos analýzy CSF do diagnostiky vybraných neurodegeneratívnych ochorení“ má 133 strán, obsahuje 3 tabuľky, 7 obrázkov, citovaných je 244 literárnych zdrojov. Autorka prácu rozdelila na dve plynule na seba nadväzujúce časti. V prvej (teoretickej) časti práce sa po krátkom úvode zaoberá anatómiou a fyziológiou mozgovomiešneho moku, nasleduje stručná charakteristika biomarkerov, na adekvátnej úrovni spracovaná kapitola o odbere, spracovaní a uskladnení CSF (aj s aktuálne odporúčaným protokolom pre odber a uskladnenie CSF) a v logickej súslednosti aj kapitoly sumarizujúce a prezentujúce aktuálny stav poznania z pohľadu prínosu analýzy CSF do diagnostiky vybraných neurodegeneratívnych ochorení (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba /PCH/, demencia s Lewyho telieskami /DLB/, multisystémová atrofia, progresívna supranukleárna obrna, Creutzfeldt-Jakobova choroba /CJD/) a zaoberajúce sa vybranými pomocnými markermi v diagnostike demencií (proteín S100B, gliálny fibrilárny proteín, neurón špecifická enoláza /NSE/ atď.). Teoretická časť práce je spracovaná na vysokej úrovni - stručne, jasne a prehľadne, čo poukazuje na erudíciu autorky v danej problematike. Druhú (praktickú) časť práce tvorí autorkou stručne komentovaný súbor 7 prác týkajúci sa priamo nastolenej problematiky. Tieto práce boli uverejnené v kvalitných časopisoch, v piatich z nich bola MUDr. K. Gmitterová, PhD. prvou autorkou, vo zvyšných dvoch spoluautorkou.

Téma predkladanej habilitačnej práce je zvolená veľmi dobre, lebo analýze CSF a jej prínosu v diagnostike neurodegeneratívnych ochorení sa v súčasnosti celosvetovo venuje veľká pozornosť. Hľadajú sa nové a včasné biomarkery rôznych ochorení, ale súčasne sa v mnohých prípadoch skúma aj význam vyšetrenia CSF z hľadiska určenia ich prognózy,

resp. sledovania účinnosti ich liečby. V neposlednom rade nám vyšetrenie CSF umožňuje lepšie pochopenie mnohých etiopatogenetických súvislostí genézy rôznych patologických stavov a využiteľné je aj v diferenciálnej diagnostike navzájom sa klinicky prekrývajúcich diagnostických entít.

Z pohľadu oponenta, ale aj všeobecne, kladne hodnotím predloženú formu habilitačnej práce. Tá totiž poukazuje nielen na kvalifikovanosť autorky po teoretickej stránke, ale zároveň aj na jej vlastný vedecký prínos v danej oblasti, ktorý je z prezentovaného komentovaného súboru prác nespochybniteľný.

Z výsledkov predložených vedeckých prác by som stručne a v chronologickom poradí, v akom boli práce uvedené, spomenul aspoň niektoré:

- proteín 14-3-3 predstavuje spoľahlivý a osvedčený CSF marker, ktorý napomáha v diagnostike sCJD; hladina tohto proteínu môže byť v klinickom kontexte a pri známom kodóne 129 *PRNP* prínosná aj pre skorú identifikáciu jednotlivých subtypov ochorenia a predikciu izotypu PrP^{sc} proteínu
- zhodnotenie viacerých parametrov v CSF (proteín 14-3-3, tau, p-tau /181P/, A β ₁₋₄₂, NSE, S100B) sa javí byť relevantným diagnostickým nástrojom pri určovaní jednotlivých molekulárnych subtypov sCJD
- hladina 8-hydroxy-2-deoxyguanozínu /8-OHdG/ v CSF sa ukazuje ako prínosný marker v identifikácii skorých štádií PCH
- pokles 8-hydroxyguanozínu /8-OHG/ v CSF odráža stupeň progresie PCH
- preukázanie významu analýzy štandardných CSF markerov (tau, p-tau /181P/, A β ₁₋₄₂, NSE, S100B) v diferenciálnej diagnostike DLB a PCH s demenciou /PDD/
- stanovenie hladiny α -synukleínu v CSF môže v kombinácii s ostatnými markermi (tau, p-tau) a klinickým obrazom prispieť k zlepšeniu diagnostiky DLB
- analýza spektra proteínov v likvore u pacientov s DLB poukázala na potenciál proteínov „inter alpha trypsin inhibitor heavy chain“ a „calsyntenin 1“ ako možných špecifických molekulárnych biomarkerov DLB

K práci nemám žiadne závažnejšie pripomienky, oceňujem tiež fakt, že pertraktovanú problematiku autorka spracovala aj vo forme vysokoškolskej učebnice pre pregraduálne a postgraduálne štúdium na lekárske fakultách.

Otázky k habilitačnej práci:

1. V práci ste uviedli aj protokol pre odber a spracovanie CSF. Čo si myslíte o dodržiavaní tohto protokolu v reálnej klinickej praxi na území SR?
2. Ktoré biomarkery by, podľa Vás, mohli byť ešte prínosné alebo perspektívne z pohľadu hodnotenia oxidačného stresu, resp. mitochondriálnej dysfunkcie?

Záver:

Predloženú habilitačnú prácu hodnotím pozitívne, pretože spĺňa všetky potrebné náležitosti po obsahovej ako aj formálnej stránke. Odporúčam ju preto k obhajobe a po jej úspešnom absolvovaní navrhujem, aby bol MUDr. Karin Gmitterovej, PhD. udelený vedecko-pedagogický titul docent v odbore Neurológia 7.1.11.

V Bratislave, 17. 1. 2019

Prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.