

Univerzita Karlova	6386
Vytvořeno: 06.09.2021 v 09:49:58	Odlvo:
Čj.: UK2LF/280986/2021-20	PaM
Č.dop.: RR904131845CZ	Zprac:
Listů: 2 Příloh: 2	
Druh: písemné	



Titl.

Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc., děkan 2. LF UK

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Jany Haberlové, Ph.D., „Zlepšení diagnostiky a léčby dědičných neuromuskulárních onemocnění u dětí v ČR“

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D., **pracuje na Klinice dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol**, a dlouhodobě se podrobně věnuje neuromuskulární problematice. Nové zkušenosti a přehled o neuromuskulárních chorobách získala pobytem na zahraničních pracovištích, zejména v průběhu roční stáže v Newcastle. V rámci neuromuskulárního centra (ERN NMD, evropská akreditace získána v r. 2017) Kliniky dětské neurologie využívá spolupráci s týmem kliniky a rovněž s možností nemocnice – tedy s klinikou zobrazovacích metod (MRI svalů, nervů, srdce, UZ nervů, svalů, srdce), oddělením genetiky, zpracováním bioptických materiálů, s kardiologií, ortopedií, rehabilitací, a dalšími. Jedná se o širokou týmovou spolupráci, na jejíž organizaci se Dr. Haberlová aktivně podílí.

Téma habilitační práce je velmi široké – od diagnostiky dědičných svalových onemocnění a dědičných periferních neuropatií až po jejich léčbu. Při bližší analýze prezentovaných chorob je možno konstatovat, že v diagnostice myogenních poruch je hlavní důraz a pokrok dán současnými možnostmi genetiky – zejména masivní paralelní sekvenace – a MRI zobrazením svalů. Pro dědičné neuropatie je to stále se rozšiřující možnost genetického vyšetření. Značně optimistické (dané jistě pozitivním vztahem dr. Haberlové k těmto výsledkům výzkumu) jsou pasáže věnované léčbě, a to jako dystrofinopatií tak i spinální svalové atrofie.

Vlastní habilitační práce má 36 stran. Pojednává o možnostech diagnostiky, o změnách diagnostických algoritmů u jednotlivých neuromuskulárních chorob, o menším významu EMG u svalových chorob, o částečném ústupu od provádění biopsie svalu. Po uvedení současné klasifikace svalových dystrofií jsou probírány jednotlivé dystrofie – Duchenne/Becker, pletencové svalové dystrofie, myotonická svalová dystrofie, facioskapulohumerální svalová dystrofie, dále skupina kongenitálních svalových dystrofií, kongenitálních myopatií. Pro diagnostiku dědičných neuropatií je po podrobném klinickém vyšetření nezbytná EMG a kondukční studie. Pak následuje genetické vyšetření, které je ve FN Motol na vysoké úrovni, takže neuromuskulární centrum slouží jako superkonziliární pracoviště pro celou republiku. Následuje kapitola o spinální svalové atrofii (SMA) se zdůrazněním genetických podkladů (dlouhé raménko 5. chromozomu, gen SMN1 a SMN2 – a počet jeho kopií). Důležité je rozdělení 4 typů SMA – věk nástupu potíží, klinické příznaky i další rozvoj nemoci.

Léčba dědičných neuromuskulárních chorob se soustředí na dystrofinopatie a SMA. Pro dystrofinopatii je velmi důležité přesné stanovení genetického defektu – nejprve pomocí MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) a při negativním nálezu pak sekvenování celé kódující oblasti – všech exonů DMD genu, a to pomocí masivní paralelní sekvenace. Určení typu mutace je důležité pro možnost nasazení léčby. Značným pokrokem bylo zavedení léčby kortikoidy, které sice prodloužilo život nemocných s DMD, avšak bylo spojeno s výraznějším rozvojem deformit páteře, s následnými operacemi i dalšími komplikacemi. Současné možnosti terapie byly zahájeny zavedením léku Translarna (ataluren), který se váže na předčasný stopkodon ribosomální mRNA a tím umožní translaci dystrofinu. V USA je registrován Exondys 51 a Vyondys 53, léky blokující tyto exony (51 či 53), a to na principu antisense oligonukleotidů. Jsou v přípravě léky k blokaci exonu 45 či nové protizánětlivé preparáty (Vamorolon). Pro terapii SMA byl v roce 2017 v EU registrován první kazuální lék – nusinersen, preparát Spinraza. Lék se na principu antisense oligonukleotidu váže na 7. exon SMN2, a tím se zvýší tvorba chybějícího proteinu SMN. Lék se aplikuje intratekálně v intervalu 4

měsíců. Efekt na klinickou symptomatiku SMA je pouze částečný. Od r. 2020 je v USA registrován Evrysdi (risdiplam), který rovněž zesiluje transkripci SMN. Podává se perorálně, a to jednou denně. Převratem v léčbě je genová terapie, při které se vnese SMN1 genu do DNA, a to pomocí virového vektoru podaného intravenózně. Jedná se o preparát Zolgensma (abeparvovek onasemnogen). Preparát se podává pouze jednou intravenózní infuzí. Pro komplexní léčbu SMA je však nutno využívat rehabilitaci, ortopedii, péči o respiraci, psychologickou péči.

Dr. Haberlová předložila celkem 46 publikací jako hlavní autor, spoluautor či poslední autor podle Web of Science. V 9 publikacích je prvním či posledním autorem. Celkový součet IF je 160. Aktuální H-index je 13. Počet citací bez autocitací 446. Dr. Haberlová seřadila publikace dle témat a k významnějším publikacím napsala krátký souhrn. Jako přílohu uvedla publikace v plném znění -10.

Posudek:

Práce je originální, vždy doplněna vlastními soubory – vyšetření, MRI, genetika léčba. Jedná se o velmi širokou problematiku, takže určitá stručnost je velmi obtížná. Celá práce je na 36 stranách, což rozhodně není mnoho.

Souhrn:

Dr. Haberlová se dlouhodobě věnuje neuromuskulárním poruchám, a to včetně organizace ERN neuromuskulárního centra. Absolvovala dlouhodobou stáž v NM centru v Newcastle. Předložená práce se zabývá novými možnostmi diagnostiky (next generation sequencing, MRI svalů) s následnou změnou algoritmu diagnostiky zejména dědičných svalových chorob. Rozšiřující se možnosti genetické laboratoře jsou využívány pro pokrok v rámci nejen svalových chorob ale také dědičných neuropatií. V léčbě dr. Haberlová zdůrazňuje nutnost vybudovat komplexní terapeutický tým. Současné terapeutické možnosti jsou již pro Duchennovu dystrofinopatii a SMA. Předložila 46 publikací, v 9 z nich je prvním či posledním autorem, H-index je 13, počet citací 446.

Otázky:

1. Existuje v současnosti (či bude v blízké budoucnosti) podstatnější léčba dědičných neuropatií?
2. Jaké chyby se nejčastěji vyskytují v diagnostice dědičných neuropatií a jak se jim vyhnout?
3. U kterých dědičných svalových chorob je provedení EMG stále nezbytné?

Práce zcela splňuje podmínky habilitační práce ve smyslu § 72 zákon o vysokých školách č. 111/1998 Sb.

Pardubice, 24.7.2021

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN



Nemocnice Pardubického kraje, a.s.
Pardubická nemocnice
Neurologická klinika -1-
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
IČ: 275 20 536, tel.: 466 011 111

Doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., FEAN