



Oponentský posudek disertační práce

Název práce: „Metabolomika mozkomíšního moku u roztroušené sklerózy“

Autor práce:

MUDr. Michal Židó

Neurologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Studijní program: Neurovědy

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 120 stran (včetně referencí) a je navíc doplněna o full-texty zveřejněných publikací. První část práce ve zkratce popisuje základní informace o epidemiologii, patofyziologii a klinických a paraklinických korelátech onemocnění roztroušená skleróza (RS). V empirické části práce autor popisuje metodiku a výsledky výzkumných projektů. Výsledky práce jsou publikovány v open-access recenzovaných časopisech s impakt faktorem. Práce je napsána přehledně, je dobře literárně dokumentována a je po formální a stylistické stránce zpracována na dobré úrovni.

Základní výsledky práce:

Hlavním cílem práce bylo metabolomické vyšetření vzorků mozkomíšního moku (CSF) u pacientů v časných fázích onemocnění RS (n=40) a u kontrolní skupiny pacientů s nezánettivými neurologickými onemocněními/příznaky (n=33). Výzkum se zaměřil na srovnání hladin vybraných metabolitů mezi oběma skupinami pacientů a na korelaci hladin metabolitů s mírou disability (měřenou pomocí EDSS). Práce také zkoumala vztahy mezi markery axonálního a gliálního poškození/aktivace (NfL a GFAP) a mírou disability pacientů. V další části práce autor zkoumal vztah mezi komplexními výsledky vyšetření evokovanými potenciály a mírou disability. Práce nejen potvrdila některé výsledky předešlého výzkumu, ale také popisuje některé originální výsledky. Pacienti s RS měli nižší hladiny argininu, histidinu a glutamátu ve srovnání s kontrolní skupinou. Hladina histidinu korelovala s mírou EDSS. Naopak hladina spermidinu a kyseliny olejové byla u pacientů s RS vyšší než u kontrolní skupiny. Hladiny NfL a GFAP nekorelovaly s EDSS. U vyšetření EP se identifikovala korelace mezi skóre vyšetření EP a mírou EDSS.



Aktuálnost tématu:

Práce se zabývá aktuálním tématem identifikace biochemických a neurofyziologických markerů pro zlepšení individualizace a predikci léčby RS. Identifikace prediktivních markerů má potenciál zrychlit nasazení účinné léčby a snížit míru ireverzibilního poškození CNS. I když jsou výsledky práce zatím jen předběžné, zpracované na skupinové úrovni, a je nutný další výzkum, aby se tyto výsledky potvrdily a aplikovaly i v klinické praxi, závěry výzkumu přispívají k současnému poznání v dané oblasti.

Komentáře:

-V textu je několik překlepů, celkově je ale formální úroveň textu v pořádku. V teoretické části jsou některé sporné informace, např. zařazení Ponesimodu a Ozanomidu do první linie léčby a Fingolimodu do linie druhé (všechny jsou S1P modulátory). Dále enhancující léze u RS pravděpodobně reflektují hlavně poruchu hematoencefalické bariéry, spíše než zvýšenou metabolickou aktivitu. Optická neuritida je jedním z nejčastějších, ale pravděpodobně ne nejčastějším prvním příznakem RS. Teoretická část je ale zpracována celkem kvalitně.

-Cíl práce by mohl být lépe definován. Cílem práce by nemělo být stanovit rozdíl mezi skupinami, ale zkoumat, jestli je přítomný rozdíl ve sledovaném výsledku nebo ne. Hypotézy jsou definovány málo specificky. Např. „hladiny GFAP odrážejí aktuální klinický stav...“ Alternativou by byla hypotéza: Zvýšená hladina GFAP koreluje se zvýšenou hladinou EDSS.

-Pozitivum práce představuje použití striktních kritérií pro zařazení pacientů do výzkumu. Na druhé straně není jasné, proč nejsou v analýze zahrnuti i pacienti s lymfocytózou nad 50/mm³ a proteinorachií nad 0,5 g/l. Malá proporce pacientů s RS má běžně lehce zvýšenou koncentraci proteinu a lymfocytóza až do 100 buněk na 1 mm³ se považuje za ještě kompatibilní nález s diagnózou RS. Vylučovacím kritériem byla také přítomnost jiného autoimunitního onemocnění. Několik pacientů se ale léčilo s hypotyreózou, která je ve velkém procentu pacientů podmíněná autoimunitní tyreoiditidou. Mohl bych poprosit o komentář?

-Pojem „signifikantní“ je v textu užíván často zbytečně. Rozdíl mezi skupinami nebo asociace mezi proměnnými je nebo není přítomná (na základě signifikance a dalších proměnných, které vyplývají ze statistické analýzy).

-Ukázalo se, že u některých pacientů z kontrolní skupiny se časem diagnostikovalo některé ze zánětlivých onemocnění jako např. RS? Normální nález v likvoru a na MR (i když je to raritní) nevyklučuje rozvoj RS v blízké budoucnosti.

-Vzhledem k velmi časnému stádiu nemoci a krátkému follow-upu nelze očekávat korelace mezi biochemickými měřeními a hladinou EDSS (měření disability), které úroveň je u většiny pacientů nízká.

-Bude zajímavé se podívat na korelace mezi NfL/GFAP a hladinami metabolitů nebo mezi výsledky evokovaných potenciálů a hladinami metabolitů. U těchto vztahů je asi větší šance identifikace signifikantních výsledků, než je tomu v případě EDSS.

-Výsledky práce mohou inspirovat k dalšímu výzkumu, ale nelze z nich zatím dělat žádné závěry.

-Vzhledem k hlavnímu tématu práce (metabolomika u RS) je výzkum zaměřený na evokované potenciály sekundární.



Otázky pro autora:

1. Prováděl autor sám statistickou analýzu (je popsán program R)? U výsledků není uvedeno, jestli byla provedena Pearsonova nebo Spearmanova korelace. Vzhledem k malému vzorku pacientů a nenormálnímu rozdělení některých proměnných by se více hodila neparametrická analýza. Nenašel jsem popis statistických modelů ani informaci o tom, že byly analýzy adjustovány na věk, BMI nebo hladinu proteinu v likvoru. Tyto faktory mají potenciál ovlivnit hladiny zkoumaných markerů. Například hladiny NfL a GFAP nelze hodnotit bez adjustace na věk a případně i BMI. Prosím o vysvětlení.
2. Měli pacienti s RS vyšší koncentraci proteinu v likvoru než pacienti v kontrolní skupině?
3. Obrázek 13 není moc přehledný kvůli přítomnosti outlierů. Dá se vyloučit, že tak vysoký korelační koeficient ($p=0.91$) je důsledkem přítomnosti dvou outlierů?
4. Bude v budoucnu reálné měřit metabolomiku také v reálné praxi? Jak dlouho trvá vyšetření, jaká je cena a přesnost měření?

Závěr:

Hodnocená disertační práce obsahuje originální výsledky a splňuje očekávané formální i obsahové požadavky. Na základě předložených výsledků, autor prokázal 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 12.06.2024

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

Signed: