

## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

**Masarykova univerzita**

**Uchazeč**

**Habilitační práce**

**Oponent**

**Pracoviště oponenta,  
instituce**

MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.

Biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in epilepsy

prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.

Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Plzeňská 311, Praha 5 – Motol, 150 06

### Náplň habilitační práce a aktuálnost tématu

Dr. Aulická se ve své habilitační práci zaměřuje na několik výzkumných směrů v oblasti biomarkerů epileptogeneze a farmakorezistence. V práci se věnuje popisu molekulárně-biologických, biochemických, imunologických, zobrazovacích, či elektrografických ukazatelů epilepsie. V rámci vybraných ukazatelů se věnuje také popisu patofyziologických pochodů, se kterými jsou příslušné biomarkery spojené. Jedná se o významné téma, neboť v současnosti neexistují spolehlivé ukazatele procesu epileptogeneze, nelze predikovat rozvoj a budoucí průběh epilepsie, či identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje epilepsie. Také neexistují ukazatele, na základě kterých by bylo možné určit rozvoj farmakorezistence, či spolehlivě hodnotit odpověď na léčbu. Práce Dr. Aulické popisuje nejnovější poznatky v oblasti biomarkerů epilepsie, které mají potenciál zásadně zkvalitnit diagnostiku a léčbu epilepsie.

V první části habilitační práce Dr. Aulická popisuje současné znalosti o úloze zánětu v patofyziologii epilepsie a záchvatů, včetně popisu úlohy klíčových cytokinů a chemokinů, které se na zánětlivém procesu podílí. Dále se Dr. Aulická věnuje léčebným postupům, které cílí na zánětlivé procesy a které již byl úspěšně či neúspěšně využity v léčbě epilepsie či v léčbě status epilepticus. Vybrané léčebné postupy mají potenciál pro širší využití v klinické epileptologii jako další způsob léčby epilepsie doplňující protizáchvatovou medikaci. Výše uvedené poznatky jsou shrnuty v přiloženém přehledném článku (Annex 1). Následně se autorka detailně věnuje molekulárně-biologickým ukazatelům, významu miRNA a epigenetických procesů v patogenezi epilepsie. Tyto ukazatele a epigenetické poznatky lze využít nejen za účelem pochopení rozvoje a progresu epilepsie, ale také za účelem implementace nových způsobů léčby, které mohou mít charakter kauzální terapie, neboť cílí na mechanismy odpovědné za vznik a případnou progresi epilepsie. Velmi zajímavým tématem jsou možnosti využití těchto poznatků za účelem neinvazivní biopsie a určení povahy a původu epileptogenní léze. Velmi detailně se autorka v textu věnuje popisu významu miRNA v rozvoji farmakorezistence a habilitační práce je doplněna přehledným článkem na toto téma (Annex 2). V rámci vlastního výzkumu se Dr. Aulická věnuje studiu transkriptomu a epigenetických pochodů v rámci epilepsie na podkladě fokální kortikální dysplázie a u nelezionálních forem epilepsie. Jedná se o vědecky i klinicky velmi atraktivní téma. Proto je škoda, že habilitační práce se detailněji nevěnuje této oblasti a není doplněna o vlastní výsledky autorky.

Neurozobrazovací ukazatele představují další významnou část předložené habilitační práce. Autorka čtenáře detailně seznamuje se současnými možnostmi využití zobrazovacích metod (MR, PET, SPECT) v diagnostice epilepsie, ale také v pochopení patofyziologických pochodů a jejich detekce u pacientů. V rámci MR zobrazování jsou diskutovány nejnovější metody analýzy konektivity s pomocí DTI, či další metody analýzy MRI, které zásadně zvyšují výtěžnost neurozobrazovacích vyšetření. V oblasti zobrazovacích biomarkerů, Dr. Aulická publikovala MRI a EEG nálezy u pacienta se vzácnou autozomálně dominantní temporální epilepsií s prokázanou mutací v reelin genu. Tato práce prokázala změny ve funkční konektivě odvozené na základě skalpového EEG v oblasti struktur temporálního laloku, které by mohly představovat podklad zvýšené náchylnosti k záchvatům (Annex 4). Velmi zajímavá je velká mezinárodní studie, na které se Dr. Aulická podílela. Tato studie si kladla za cíl ozřejmit spolehlivost odhadu mozkové konektivity na základě použití různých metod odhadu strukturální konektivity. Celkem se studii zúčastnilo 42 týmů. Výsledky prokázaly velkou variabilitu v procesu segmentace dat a určování vybraných drah. Tato práce má významný přínos v oblasti DTI traktografie a určování strukturálního konektomu, neboť navrhuje postupy, které umožňují heterogenitu v odhadu mozkových drah minimalizovat (Annex 6).

Další část práce se věnuje využití kognitivních biomarkerů za účelem detekce lokální či globální dysfunkce neurálních sítí. Epilepsie je síťové onemocnění, kdy i lokální léze vede k dysfunkci na úrovni celého mozku a přispívá tak k rozvoji kognitivního deficitu a přidružených komorbidit. Tyto klinické projevy mohou u řady pacientů s epilepsií dominovat. Je tudíž nezbytné pochopit a objektivizovat, jakým způsobem epilepsie ovlivňuje aktivitu lokálních a globálních mozkových sítí, které se podílí na vyšších nervových funkcích. Dr. Aulická se ve své práci intenzivně věnovala výzkumu event-related potentials a úloze jednotlivých mozkových struktur v rámci neurálních sítí odpovědných za exekutivní funkce (Annex 5). Dále se Dr. Aulická věnovala výzkumu úlohy subtalamičského jádra a předního cingula na exekutivních pochodech u pacientů s epilepsií či Parkinsonovou chorobou, kterým byly do výše uvedených struktur implantovány elektrody v rámci léčby s využitím DBS stimulace (Annex 6).

Velmi oceňuji závěrečnou kapitolu, ve které autorka diskutuje směry budoucího výzkumu v oblasti biomarkerů, zánětu, epigenetiky a farmakorezistence. Dále zde Dr. Aulická diskutuje, jakým způsobem výše uvedené poznatky ovlivní budoucí léčbu epilepsie.

### **Připomínky k formální stránce habilitační práce**

Habilitační práce Dr. Aulické je přehledem do problematiky biomarkerů epilepsie, významu neurozánětu a epigenetických změn na vzniku epilepsie a její progresi. Práce se skládá z originálního textu, který shrnuje současné poznatky o vybraných biomarkerech a z šesti příložených publikací, na kterých se Dr. Aulická podílela. Konkrétně se jedná o dvě přehledné práce, jednu kazuistiku a tři originální práce s výsledky vlastního výzkumu. V textu je vždy obsažen komentář, jakým způsobem výzkum Dr. Aulické přispívá k dané problematice. Habilitační práce splňuje formální aspekty. Obsahuje celkem 140 stran. Práce je psána poměrně čtivě a autorka nezabíhá do zbytečných detailů. Práci je psaná v angličtině. Je nezbytné vytknout, že práci nesevředly velké množství překlepů a gramatických chyb. Práci by také prospělo, kdyby obsahovala více schémat, či obrázků, jež by doplňovaly původní text.

## **Shrnutí habilitační disertační práce a její přínos pro další rozvoj vědy a klinické praxe**

Habilitační práce Dr. Aulické je zaměřena na biomarkery epileptogeneze a farmakorezistence epilepsie. Jedná se o významné téma, neboť v současnosti neexistují spolehlivé ukazatele procesu epileptogeneze, nelze predikovat rozvoj a budoucí průběh epilepsie, či identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje epilepsie. Dr. Aulická se ve své habilitační práci a vědecko-výzkumné činnosti soustředí na hledání nových biomarkerů, které by zpřesňovaly diagnostiku a zkvalitňovaly léčbu farmakorezistentní epilepsie. Konkrétně se věnuje výzkumu úlohy epigenetických a zánětlivých procesů na rozvoji epilepsie a vzniku záchvatů a jejich biomarkerů. Jedná se o procesy, které pravděpodobně hrají klíčovou úlohu v patogenezi epilepsie. Jejich pochopení otevírá prostor pro farmakologické ovlivnění, biologickou léčbu, či genetickou modulaci epilepsie pomocí antagomirů. Tyto nové způsoby léčby by měly charakter „skutečné“ antiepileptické terapie, která cílí především na mechanismy epileptogeneze a progresu epilepsie. Implementací nových poznatků do klinické praxe by se tak rozšířilo terapeutické portfolio léčby epilepsie, kdy nové způsoby léčby by byly komplementární či synergické s tradiční protizáchvatovou léčbou.

## **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

- 1) V habilitační práci jsou zmíněny možnosti využití značeného TSPO v rámci PET vyšetření jako indikátoru neurozánětu, resp. aktivace mikrogliie. Proč TSPO PET vyšetření není častěji využíváno v diagnostice epilepsie a lokalizaci epileptické tkáně. Jakou dynamiku má zánětlivá reakce z dlouhodobého pohledu? Jedná se o kontinuálně probíhající proces, či lze pozorovat relapsy a remise s vazbou na záchvaty. Je zánětlivá reakce spouštěná iktální aktivitou?
- 2) Habilitační práce se detailně věnuje využití miRNA jako ukazatele epileptogeneze či farmakorezistence. Lze na základě miRNA analýzy rozlišit epileptogenní procesy od změn sekundárně indukovaných epileptickými záchvaty?
- 3) Bylo by možné shrnout nejnovější poznatky ohledně klinického využití miRNA v rámci neinvazivní biopsie k určení povahy epileptogenní léze? Lze případně zmínit i vlastní pozorování o využití miRNA v diagnostice nelezionální epilepsie?

## **Závěr**

Habilitační práce MUDr. Štefánie Aulické, Ph.D., „Biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in epilepsy“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

V Praze

Dne 5. května 2022

“ „ .  
podpis