

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.

Habilitační práce

Biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in epilepsy

Oponent

doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA

Pracoviště oponenta,
instituce

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Náplň habilitační práce a aktuálnost tématu

MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D. nazvala svou habilitační práci *Biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in epilepsy* a pojala ji jako předmluvu k 6 článkům, které byly publikovány v impaktovaných časopisech. Biomarkery epileptogeneze a farmakorezistence jsou vysoce aktuálním tématem a mají potenciál zásadního praktického přínosu v diagnostice a terapii epilepsií. Autorka k nim v originálních člancích fundovaným stylem přistupuje z mnoha směrů (imunologického, molekulárně-biologického, elektrofyziologického a neurozobrazovacího).

V prvním přehledové článku podává jako hlavní autorka aktuální data o roli zánětu v etiopatogenezi farmakorezistentních epilepsií a refrakterních epileptických statů. Tímto článkem prokazuje hluboký vhled do problematiky zánětu u různých typů epilepsií a čtivou formou informuje českého čtenáře o současném stavu výzkumu v této oblasti a existujících i perspektivních metodách imunomodulace v léčbě epilepsií.

Druhý článek je vyzvaným komentářem publikovaným v prestižním časopise *Epilepsia* a MUDr. Aulická je korespondující autorkou. Jde o literární přehled současné úrovně poznání o úloze mikro-RNA v patogenezi, diagnostice a prognózování epilepsií. Je to oblast, která, byť je na začátku svého vývoje, je velmi perspektivní s mnoha možnými aplikacemi. Proto je tomuto tématu ve světové literatuře věnována vzrůstající pozornost.

Třetí článek je kazuistika pacienta s autosomálně dominantní epilepsií temporálního laloku v důsledku mutace genu RELN. MUDr. Aulická je v něm korespondující autorkou. Analýzou funkční konektivity nacházejí autoři zvýšenou lokální synchronii v levé temporální, frontální a parietální oblasti. Tím přináší podporu pro teorii epileptogenních sítí u tohoto onemocnění.

Během svého studijního pobytu na Univerzitě v Minnesotě se MUDr. Aulická účastnila výzkumu variability v metodice a hodnocení MR traktografie. Výsledky byly publikovány v prestižním časopise *NeuroImage* (4. článek v příloze). Různé výsledky nacházené při hodnocení vyšetření jsou krokem ke standardizaci metodiky a hodnocení vyšetření. Účastí na této práci (s více než 120 spoluautory) autorka mimo jiné ukazuje, že je schopná participovat na velkých mezinárodních projektech.

V pátém článku se MUDr. Aulická jako první autorka věnuje distribuci intracerebrálně snímaných ERP u pacientů s farmakorezistentní epilepsií v závislosti na komplexnosti úkolu. Zjišťuje častější zastoupení generátorů vlny P3 v temporální laterální a orbitofrontální kůře u nekongruentních úkolů, čímž přispívá k poznatkům, které prokazují úlohu těchto oblastí v exekutivních funkcích mozku.

Šestý článek, jehož je MUDr. Aulická opět první autorkou, se zabývá *event-related (de) synchronizací* snímanou intracerebrálními elektrodami implantovanými v předním cingulu a *ncl. subthalamicus* při testu vyšetřujícím exekutivní funkce. Zjišťuje aktivaci *ncl.*

subthalamicus při složitějších úlohách a usuzuje na jeho úlohu při výběru a inhibici soutěžících alternativ. Pátý a šestý článek jsou také součástí autorčiny disertační práce.

V předmluvě ke článkům autorka uvádí míru svého angažmá na uvedených publikacích. Zmiňuje také svou účast na výzkumných projektech, které ještě nemají publikační výstup. Jde o špičkové vědecké týmy (např. prof. RNDr. Ondřeje Slabého, Ph.D. a prof. MUDr. Milana Brázdila, Ph.D.) a zajímavé projekty (transkriptomy a metylační profily u fokálních kortikálních dysplázií).

Závěrem autorka shrnuje v současnosti používané metody protizánětlivé léčby epilepsií a protizánětlivé účinky léčebných modalit, které primárně za protizánětlivé považovány nejsou (stimulace bloudivého nervu, ketogenní dieta, léčba kanabinoidy). Dále podává přehled experimentálních prací, které svědčí pro léčebný potenciál protizánětlivé léčby, a to nejen protizáchvatový, ale i antiepileptogenní a neuroprotektivní. Tím vytyčuje možné perspektivy použití této léčby v epileptologii, což je jistě záslužné.

Připomínky k formální stránce habilitační práce

V práci je velké množství překlepů, které činí některé věty téměř nesrozumitelnými. Formát citací uvedených v textu je nejednotný, v řadě případů odporující zavedeným pravidlům. Literatura není uspořádána abecedně a její formát není jednotný. Také seznam zkratek není uspořádán abecedně. Předmluva k publikovaným článkům by jistě zasloužila jazykovou korekturu. Stylistické neobratnosti a gramatické chyby také přispívají k tomu, že řada vět je obtížně srozumitelných.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. V předmluvě ke 2. článku píšete o mikro-RNA specifických pro FCD. Ve vlastním článku jsem se o nich nedočetl. Pokročil nějak Váš výzkum? Pokud jste našli mikro-RNA specifické pro FCD, liší se nějak jejich výskyt u FCD typu I a II?
2. Ve 3. článku popisujete případ autosomálně dominantní temporální epilepsie, u které sluchová aura přecházela v pravostranné faciobrachiální křeče. V levém *g. temporalis superior* jste našli malou kortikální dysplázi. Provedli jste hdEEG, ale v textu jsem přes vysokou frekvenci záchvatů nenašel zmínku o iktálním vzorci. Jak jste dospěli k přesvědčení, že kortikální dysplázie nehraje v patogenezi záchvatů roli, když některé zdroje právě roli reelinu v patogenezi fokálních kortikálních dysplázií uvádějí?

Závěr

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

V Praze

Dne 26. května 2022

.....

podpis