

## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

### Masarykova univerzita

**Uchazeč**

MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.

**Habilitační práce**

Biomarkers of epileptogenesis and pharmacoresistance in epilepsy

**Oponent**

doc. MUDr. Martin Pail, Ph.D.

**Pracoviště oponenta, instituce**

I. neurologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, Brno, 65691

V předkládané habilitační práci autorka na 135 stranách textu shrnuje výsledky své vědecko-výzkumné činnosti na poli studia velmi aktuálního tématu – biomarkerů epileptogeneze a farmakorezistence epilepsie. V současné době totiž nelze identifikovat pacienty s vysokým rizikem rozvoje epilepsie, predikovat průběh tohoto onemocnění se všemi klinickými aspekty, natož možnost určit rozvoj farmakorezistence a vhodný farmakologický či nefarmakologický léčebný postup.

Práce je založena na výzkumné činnosti na pracovištích Dr. Aulické a kolegů, Klinice dětské neurologie Fakultní nemocnice Brno; Lékařské fakulty a Středoevropského technologického institutu Masarykovy univerzity.

Habilitační práce je v zásadě rozdělena do dvou částí. V části první autorka nejdříve uvádí čtenáře do problematiky základních patofyziologických aspektů epileptogeneze a farmakorezistence u epilepsie. Zabývá se první skupinou biomarkerů, molekulárně-biologických, biochemických, a imunologických, na jejichž studiu se v současnosti podílí. Tato část práce vychází ze dvou publikovaných přehledových prací. Zaměřuje se zejména na úlohu neurozánětu v patofyziologii epilepsie a epileptických záchvatů, včetně status epilepticus. Popisuje roli klíčových cytokinů a chemokinů, které se na zánětlivém procesu podílí. Dále se věnuje roli transkriptomu, podrobněji pak krátkým nekódujícím microRNA, a epigenetickým procesům, jež regulují genovou expresi, a tím také mohou přispívat k epileptogenezi a farmakorezistenci epilepsie. Dr. Aulická je v současnosti součástí výzkumného týmu prof. RNDr. Ondřeje Slabého, Ph.D. a výzkumné skupiny prof. MUDr. Milana Brázdila, Ph.D. se zaměřením na analýzu profilu transkriptomu a metylace DNA u pacientů s fokální kortikální dysplázií a meziální temporální epilepsií s hipokampální sklerózou. Habilitační práce výsledky vlastního výzkumu v této oblasti ale nepřináší. V druhé části habilitační práce se již uvádí výsledky vlastních studií, v nichž se se svými spoluautory zaměřila na výzkum dalších typů biomarkerů – neurovizuálních a elektrografických. Dr. Aulická přibližuje současné možnosti využití zobrazovacích metod (MRI, fMRI, PET a SPECT), a také jejich postprocessingu (následné počítačové matematické zpracování) v diagnostice epilepsie, diskutovány jsou zejména nejnovější metody analýzy konektivity. Obecně tyto další metody analýzy zvyšují výtěžnost neurovizuálních metod v diagnostice epilepsie. Posledním studovaným typem biomarkerů jsou biomarkery elektroencefalografické. Ve svém výzkumu se zaměřila na kognitivní potenciály související s událostmi (event-related potentials), které odrážejí patologické či fyziologické fungování neuronálních sítí. V současnosti je Dr. Aulická také součástí výzkumné skupiny studující EEG a možnosti predikce odpovědnosti pacientů s epilepsií (redukci epileptických záchvatů) na vagovou stimulaci. Charakter habilitační práce jednoznačně potvrzuje autorčinu hluboké znalosti dané problematiky.

Tato habilitační práce je koncipována jako komentovaný soubor šesti dříve publikovaných prací, z nichž u pěti je dr. Aulická hlavním nebo korespondenčním autorem. Po každé kapitole habilitační práce následuje komentář uvádějící téma každé publikace, popisující aktuální stav znalosti a jak autorka přispěla k poznání v této oblasti. Všechny uvedené práce byly publikovány v impaktovaných periodících, z toho dvě práce byly publikovány v nejprestižnějších, vysoce impaktovaných zahraničních periodících jako jsou Neuroimage s IF=6.56 či Epilepsia (IF=5.86). V habilitační práci jsou uvedeny 3 originální práce, jedna kazuistika a dvě stěžejní práce přehledové. Přehledová práce zabývající se tématem microRNA u farmakorezistentní epilepsie dle mého názoru může reprezentovat základní stavební kámen stávající světové literatury v této oblasti.

Na závěr své habilitační práce dr. Aulická zařadila krátkou shrnující kapitolu, v níž se současně zamýšlí nad budoucností studia biomarkerů a jejich budoucí roli v diagnostice a terapii konkrétních epileptických pacientů. Správně v ní předvídá zásadní dopad výstupů prováděného výzkumu na klinickou praxi. Habilitační práce je pak zakončena seznamem 112 relevantních citací.

Aktuálnost zpracovaného tématu je jednoznačně vysoká, popisuje nejnovější poznatky v oblasti biomarkerů epilepsie.

Habilitační práce je psána v anglickém jazyce a splňuje formální aspekty. Kvalitu práce částečně snižuje velké množství překlepů a gramatických chyb. Uvedená připomínka nicméně nemění celkové kladné hodnocení předložené práce.

### Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

- 1) Jaké nové poznatky v rámci biomarkerů u pacientů s epilepsií za poslední leta byly implementovány nebo se chystáte implementovat do klinické praxe na Klinice dětské neurologie FN Brno?
- 2) Na základě současných znalostí či vlastního pozorování lze odlišit za pomoci neinvazivní analýzy microRNA izolovanou hipokampální sklerózu od FCD IIIA?
- 3) Dr. Aulická v habilitační práci zmiňuje relaps-remitentní formu farmakorezistence. Jaká je patofyziologická podstata této formy rezistence na léčbu měnící se v čase? Lze této formě farmakorezistence předcházet?

### 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 Brně

Dne 9.5.2022

.....  
podepis