

Oponentský posudok

habilitačnej práce MUDr. Evy Feketeovej, PhD. (Neurologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach) s názvom: Narkolepsia s nedostatkom hypokretínu: multifaktoriálne ochorenie.

Formálna a štylistická úroveň:

Predložená monotematická práca je napísaná v slovenskom jazyku, má 171 strán. Habilitačná práca je formálne správne členená. V úvodnej časti autorka predstavuje ciele práce, za ktorými nasleduje aktuálny literárny prehľad skúmanej problematiky. Výsledky vedeckého bádania autorky sú obsiahnuté v súbore odborných prác, ktorý tvorí 8 publikácií vzniknutých v rámci činnosti Európskej narkoleptickej siete. Zistenia pochádzajúce z daných publikácií sú následne konfrontované s aktuálnymi a relevantnými literárnymi údajmi v diskusii. Kľúčové výstupy habilitačnej práce sú výstižne zhrnuté v závere, za ktorým nasledujú návrhy perspektív ďalšieho výskumu v oblasti.

V uvedenom zozname skratiek autorka, pokiaľ bolo možné, využíva slovenské názvy pre jednotlivé fenomény, v odôvodnených prípadoch dopĺňa anglické skratky, tam kde slovenský ekvivalent nie je zaužívaný.

Autorka použila 207 literárnych zdrojov, z ktorých väčšina pochádza z obdobia ostatných 10 rokov. Práca je obohatená o 2 obrázky a 4 tabuľky. Prílohou práce je osem odborných publikácií autorky súvisiacich s témou habilitačnej práce. Členenie práce je prehľadné, text umožňuje pochopenie problematiky, štruktúra umožňuje dobrú orientáciu.

Obsahová stránka:

V aktuálnom literárnom prehľade autorka opisujúce narkolepsiu v rámci systému porúch spánku a bdenia. Detailná pozornosť je venovaná najnovším poznatkom o etiopatogenéze deficitu hypokretínu. Autorka opisuje známe genetické predispozičné faktory, zriedkavé monogénové mutácie a vyzdvihuje úlohu environmentálnych faktorov zúčastňujúcich sa na autoimunitne podmienenom deficite hypokretínu. Etiopatogenézu narkolepsie posudzuje aj s ohľadom na účasť patomechanizmov typických pre autoimunitné ochorenia, ako sú prítomnosť autoprotilátok prípadne autoagresívnych T buniek. Epidemiológii a etiopatogenéze narkolepsie sa venuje aj priložený súbor odborných publikácií, ktorý literárny prehľad dopĺňa o vlastné, často unikátne, dáta pochádzajúce z registra Európskej narkoleptickej siete a národnej databázy centrálnych hypersomnií.

Vzhľadom na stanovené ciele práce a výsledky pochádzajúce z priloženého súboru publikácií by bolo pre zjednodušenie možné zhrnúť kľúčové výstupy práce do nasledujúcich bodov:

1. V diagnostike narkolepsie 1. typu existujú viaceré „úskalia“:

- Deficit hypokretínu je tesne asociovaný s jedinou fenotypovou črtou – kataplexiou (Zhang et al. 2018).
- Prevažná väčšina pacientov zaradených v databáze Európskej narkoleptickej siete sú jedinci s typickým obrazom narkolepsie 1. typu. Atypické prípady často ostávajú neklasifikované „v sledovaní“ aj v erudovaných centrách (Khatami et al. 2016).
- Hoci je správne a včasné stanovenie diagnózy narkolepsie kľúčové pre sledovanie a pochopenie etiopatogenézy narkolepsie, omeškanie správneho stanovenia diagnózy dosahovalo v súbore pacientov Európskej narkoleptickej siete takmer 14 rokov (Luca et al. 2013).
- Diagnostické rozpaky a málo využívané stanovenie hypokretínu v klinickej praxi sa môžu podieľať na nízkej prevalencii narkolepsie v niektorých krajinách, vrátane Slovenska (Feketeová et al. 2020).

2. Genetické pozadie má pre autoimunitne podmienený deficit hypokretínu zásadný význam:

- Familiárny výskyt narkolepsie 1. typu je zriedkavý. Viac ako 98% pacientov nesie znaky HLA-DQB1*06:02 (Luca et al. 2013; Feketeová et al. 2020).
- Samotný lokus DQB1 zohráva kľúčovú úlohu v etiopatogenéze narkolepsie 1. typu. Pre vznik ochorenia môžu mať význam aj viaceré polymorfizmy jednotlivých nukleotidov (napr. rs2758884, rs1154155) (Tafti et al. 2014).

3. Na autoimunitne podmienený deficit hypokretínu vplývajú aj environmentálne faktory:

- Nárast incidencie narkolepsie 1. typu bol zaznamenaný v rokoch 2009 – 2010 po epidémii chrípky H1N1. Ďalší nárast bez zjavnej epidémie bol pozorovaný v roku 2013 (Zhang et al. 2020).

4. Koncept autoimunitne podmienenej deštrukcia neurónov produkujúcich hypokretín je u narkolepsie 1. typu všeobecne akceptovaný. Viaceré procesy v danej kaskáde však doposiaľ neboli objasnené:

- Údaje svedčiace pre postihnutie neurónov produkujúcich hypokretín autoprotilátkami prípadne autoreaktívnymi T bunkami sú nekonzistentné. Nejednoznačné sú taktiež dôkazy svedčiace pre ovplyvnenie klinických prejavov narkolepsie imunomodulačnou liečbou. Chýbajú dôkazy, že imunizácia autoantigénom indukuje ochorenie na zvieracích modeloch.

Otázky do diskusie:

1. Autorka v práci konštatuje vplyv sezónnych infekcií na nárast incidencie narkolepsie 1. typu. Existujú literárne údaje o vzostupe incidencie v nadväznosti na koronavírusové infekcie, prípadne konkrétne v nadväznosti na COVID-19?
2. V literatúre je detailne opísaný nárast incidencie narkolepsie 1. typu v rokoch 2009 – 2010 po epidémii chrípky H1N1. Akým faktorom je pripisovaný vzostup jej incidencie v Európe v roku 2013?

V predloženej habilitačnej práci MUDr. Eva Feketeová, PhD. na vysokej úrovni prezentovala komplexný pohľad na klinické charakteristiky a etiopatogenézu narkolepsie s nedostatkom hypokretínu. Informácie obsiahnuté v práci sú podložené výsledkami vlastného výskumu, ktorý odráža dlhoročnú systematickú prácu autorky. K viacerým unikátnym výsledkom, ktoré sú v práci prezentované, prispela príkladná vedecká medzinárodná spolupráca v rámci Európskej narkoleptickej siete a sú prísľubom pre ďalšie rozšírenie poznatkov o tomto zriedkavom ochorení.

Záver:

Habilitačná práca MUDr. Evy Feketeovej, PhD. „Narkolepsia s nedostatkom hypokretínu: multifaktoriálne ochorenie“ spĺňa všetky formálne aj obsahové požiadavky kladené na habilitáciu v odbore neurológia.

Bratislava, 23. júla 2020

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

LF UK Bratislava