

**Doktorský studijní program:** Neurovědy

**Specializace:** Neurologie

**Forma:** doktorské prezenční

**Školící pracoviště:** Neurologická klinika Fakultní Nemocnice Brno a LF MU

**Školitel:** MUDr. Magda Horáková, Ph.D., **Konzultant:** MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

**Mentor:** prof. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.

**Téma PGS studia:** Imunitně zprostředkovaná neuromuskulární onemocnění: prediktivní faktory terapeutické odpovědi

**Anotace:** Mezi hlavní imunitně zprostředkovaná neuromuskulární onemocnění patří myasthenia gravis a chronické zánětlivé polyneuropatie. Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění způsobené protilátkami proti acetylcholinovému receptoru nebo jiným strukturám nervosvalové ploténky. Chronické zánětlivé polyneuropatie představují celé spektrum různých jednotek, pro které je společné imunitně mediované poškození periferních nervů. Řadí se sem především chronická demyelinizační polyneuropatie (CIDP), multifokální motorická neuropatie, a v nedávné době vyčleněné nodopatie. Zvláštní skupinou jsou i polyneuropatie u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS), protože u části z nich vede k výraznému zlepšení příznaků polyneuropatie depleční terapie B-lymfocytů.

V klinické praxi vidíme velmi rozdílnou odpověď pacientů na stávající léčbu (kortikosteroidy, nesteroidní imunosupresiva, intravenózní imunoglobuliny -IVIg, plazmaferéza, B-depleční terapie). Například zhruba polovina pacientů splňující kritéria CIDP nereaguje dostatečně na terapii kortikosteroidy a velmi dobře reaguje na podávání IVIg, ačkoliv v současné době nelze tuto odpověď predikovat a lze předpokládat, že mechanismus imunitního poškození bude u této skupiny odlišný. Skupina nodopatií, s charakteristickou dominancí protilátek ve třídě IgG4 (třída neaktivující komplement), špatně reaguje na kortikosteroidy i IVIg a doporučuje se B-depleční terapie. Podobná skupina pacientů s myastenii, s protilátkami proti svalově specifické kináze, rovněž dominantně ve třídě IgG4, hůře reaguje na léčbu a je pro ni charakteristický závažnější průběh onemocnění. Oficiální doporučení k zahájení B-depleční terapii u pacientů s MGUS a polyneuropatií v tuto chvíli neexistují.

V poslední době dochází k výraznému rozvoji nových biologických léků se specifickým účinkem (inhibice komplementu na jednotlivých úrovních kaskády, redukce IgG protilátek v krvi, mRNA silencing). Tento rozvoj s sebou nese také požadavek na správnou selekci pacientů, kteří budou z léčby profitovat.

Cílem práce bude stanovit prediktivní faktory terapeutické odpovědi dominantně u pacientů s imunitně zprostředkovanými polyneuropatiemi, včetně pacientů s polyneuropatií u MGUS. V plánu je současně i prospektivní nábor sér (i dalších vzorků) pacientů navízných k terapii a následných vzorků po léčbě. Předběžně je také domluvena participace na evropském projektu IgG4-TREAT.

**Financování experimentální práce:**

Aktuálně není navrhovaná experimentální práce zahrnuta v žádném grantovém projektu, předpokládá se spolufinancování z projektu specifického výzkumu a Institucionální podpory FN Brno.

**Informace o financování PGS pozice mimo stipendium:**

Student bude mít klinický úvazek 0,6 na Neurologické klinice FN Brno, lze předpokládat odměnu z Institucionální podpory FN Brno a stipendium z projektu specifického výzkumu LF MU.

**Stručné požadavky na studenta dle oborové rady:**

Minimální publikační aktivita: Jedna prvoautorská originální práce v časopise s hodnotou IF nad mediánem oboru plus jedna práce (přehledová, spoluautorská) s IF nejméně v III. kvartilu oboru podle Journal Citation Reports, která se týká tématu dizertační práce (Q3). Alternativou jsou dvě prvoautorské originální publikace v časopise s hodnotou IF v III. kvartilu oboru podle Journal Citation Reports (Q3), které se týkají tématu dizertační práce. Dizertační práce bude povinně v jazyce anglickém. Podmínkou pro úspěšné ukončení studia je také zahraniční stáž v délce nejméně 1 měsíc, která je neoddelitelnou součástí studia. Studenti se v rámci svého studia budou podílet i na výuce neurologie. Je požadovaná znalost angličtiny na úrovni B2/C1

**Informace o školiteli:**

Školitelka je autorkou nebo spoluautorkou 17 prací v impaktovaných časopisech, s citačním ohlasem >120 dle WoS, její h-index je 5. Její práce získaly několik ocenění: V roce 2021 získala hlavní ocenění od Cervical Spine Research Society na konferenci 49th CSRS Annual Meeting v Atlantě (USA) za poster a v roce 2022 získala cenu Alberta Schweitzera v kategorii Medicína a od francouzské ambasády obdržela stipendium na měsíční výzkumný pobyt v Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université v Paříži. Byla spoluřešitelkou 2 AZV grantů MZD. V případě dotazů kontaktujte přímo školitelku: magda.horakova@med.muni.cz.