

Posudek oponenta na diplomovou práci Bc. Andrey Semencové

Postnatální skrínink kardiovaskulárních mikroRNA u dětí narozených z těhotenských komplikací

Předkládaná diplomová práce o rozsahu 88 stran se zabývá analýzou exprese 29 vybraných mikroRNA v periferní krvi získané od dětí ve věku 3-11 let, jejichž matky měly fyziologický průběh gravidity (FG), gestační hypertenzi (GH), preeklampsii (PE) nebo jejich těhotenství bylo komplikováno fetální růstovou retardací (FGR). Studentka provedla vyšetření celkem 308 vzorků (88 narozených z nekomplikovaných těhotenství, 54 s diagnózou GH, 133 s diagnózou PE a 33 s diagnózou FGR během těhotenství matky). MikroRNA k analýze byly vybrány tak, aby se jednalo o molekuly hrající roli v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Exprese těchto mikroRNA byla hodnocena v návaznosti na výsledky kardiovaskulárního vyšetření dětí zahrnutých do této studie. Cílem práce bylo najít takové mikroRNA, jejichž exprese je statisticky signifikantně odlišná u dětí narozených z komplikovaných těhotenství a majících pozitivní kardiovaskulární nálezy. Základem této studie byly publikované práce, které naznačují, že těhotenství komplikované výše uvedenými diagnózami může epigeneticky ovlivnit budoucí kardiovaskulární charakteristiky dítěte.

Lze říci, že diplomová práce k tomuto cíli dospěla. Oceňuji její pečlivé zpracování s minimem překlepů. Diplomová práce je psána přehledně a čtivou formou.

Laboratorní metodiky odpovídají plně zvyklostem v oboru a jsou rovněž jasně prezentovány.

Připomínky mám zejména ke statistickému zpracování výsledků. Ačkoliv bylo analyzováno celkem 29 mikroRNA, není nikde uvedeno, že by byla aplikována jakákoliv procedura korigující výsledky násobného testování hypotéz. Například při aplikaci Bonferroniho korekce by pro hodnocení rozdílů jako signifikantních muselo být dosaženo $p < 0,05/29 = 0,00172$. Takovéto hodnoty p je však v práci dosaženo jen u tří mikroRNA (miR-1-3p, miR-17-5p a miR-29a-3p) při porovnávání dětí z fyziologických těhotenství s dětmi z těhotenství komplikovaných gestačním hypertenzí matky bez ohledu na výsledek kardiovaskulárního vyšetření těchto dětí. Byla aplikována Kruskal-Wallisova analýza, což je správně vzhledem k vyššímu počtu porovnávaných skupin. Tato analýza sama o sobě není schopna odlišit skupinu, která se od zbývajících porovnávaných liší. Proto by po této analýze měl následovat některý z *post hoc* testů porovnávajících jednotlivé páry skupin. Bonferroniho korekce by pak měla také zohledňovat, že bylo analyzováno 29 miRNA nikoliv určitý počet skupin (proto je jako první používán Kruskal-Wallisův test). Použití Kruskal-Wallisova testu a následně simultánního Kruskal-Wallisova testu pro porovnávání párů s Bonferroniho korekcí je popsáno česky například v knize: J. Hendl: Přehled statistických metod- 4. vydání. Portál 2012, Praha.

V diskuzi bych považovala za názornější místo procentuálního zastoupení dětí s kardiovaskulárním nálezem u jednotlivých typů těhotenství uvést tabulku s relativním rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění u dětí narozených z těhotenství se studovanými komplikacemi. Toto riziko podle složení v práci popsaných souborů vychází například pro děti z těhotenství komplikovaných PE jako 1.097.

V přehledu citovaných zdrojů, pokud se jedná o citaci z odborného časopisu, nepovažuji za nutné uvádět její dostupnost na internetu ve formě adresy zdroje, preferovala bych uvedení DOI.

Otázkou do diskuze je způsob praktické klinické aplikace dosažených výsledků zmiňovaný opakovaně v diskuzi. Při pohledu na prezentované krabicové grafy vztahující se k jednotlivým mikroRNA je patrné, že i přes dosaženou statistickou signifikanci by jejich role jako potencionálních biomarkerů byly zřejmě sporné vzhledem k rozsahu, v němž se překrývají hodnoty exprese získané u dětí z fyziologicky probíhajících těhotenství a těhotenství patologických.

Diplomovou práci považuji za velmi kvalitní splňující veškeré požadavky kladené na tento typ kvalifikačních prací a doporučuji ji k obhajobě s nejlepším hodnocením.

V Praze dne 24. 6. 2020

Prof. RNDr. Marie Korabečná, Ph.D.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK