

## Oponentský posudek disertační práce

Název práce:

**Studium extracelulárních placentárně specifických mikroRNA v mateřské cirkulaci a jejich možné využití v klinické diagnostice těhotenských komplikací**

**(Study of extracellular placental specific microRNAs in maternal circulation and their utilization in clinical diagnostics of pregnancy-related complications)**

Autor práce: Mgr. Kateřina Kotlabová

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta

Tématem disertační práce bylo studium využití extracelulárních mikroRNA jako nových neinvazivních biomarkerů pro diagnostiku komplikací souvisejících s těhotenstvím, jako je gestační hypertenze (GH), preeklampsie (PE) a omezení růstu plodu (FGR). Extracelulární placentárně specifické mikroRNA v oběhu netěhotných jedinců a těhotných žen byly stanoveny metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase.

Výstupem této disertační práce je 5 původních publikací v zahraničních časopisech s faktorem impaktu IF v rozsahu 2,417 – 3,952. Autorka je uvedena jako první autor na jedné z nich, na ostatních je hned druhým autorem. Dále je prvoautorkou 1 a spoluautorkou 10 dalších původních prací v zahraničních časopisech s IF v rozsahu 1,45 – 3,65. Rovněž je spoluautorkou 3 článků v českých recenzovaných časopisech.

Samotná práce je rozdělena do osmi kapitol: 1. Úvod (teoretický přehled současných znalostí), 2. Cíle disertace (včetně hypotézy), 3. Materiál a metody, 4. Komentované publikace, 5. Obecná diskuse, 6. Závěr, 7. Dodatkový materiál, 8. Reference (543 citací!). Kapitolám předchází Prohlášení, Poděkování, Identifikační záznam, Obsah a Abstrakta v českém a anglickém jazyce. Teoretický úvod zahrnuje dva obrázky, Dodatkový materiál představuje jednu přehledovou tabulkou. V disertační práci chybí Seznam zkratek. Třetí kapitola sice nese v Obsahu název Materiál a metody, ale použity materiál v ní zmíněn není.

Dvě třetiny disertační práce představuje teoretický přehled současných znalostí (Úvod), který je v rozsahu 50 stránek. Velice rozsáhle jsou zpracované kapitoly o těhotenských komplikacích. Na druhé straně bych očekávala, že autorka, která obhajuje svoji dizertační práci v oboru imunologie, se daleko podrobněji rozepíše o imunologických abnormalitách, jako významném rizikovém faktoru, jak pro preeklampsii, tak pro omezení růstu plodu. Hypotéza, která trochu kopíruje cíle, by měla být uvedena několika větami a více obecně. Jako ve většině disertačních prací, i zde se vyskytly překlepy, např.: str. 6 sinals ( místo signals), str. 8 pre-microRNA ( místo pri-microRNA), str. 11(obrázek) microRNAto ( místo microRNA to), str. 46 anderperfusion ( místo underperfusion).

Předložená disertační práce se zabývá velice aktuálním tématem: hledáním biomarkerů asociovaných s určitými patologickými stavů. Přepokládá se, že brzké stanovení diagnózy těhotenských komplikací (v prvním trimestru) by mohlo přispět k zahájení včasné léčby nebo dokonce k zahájení včasné prevence pozdějšího vývoje závažných těhotenských komplikací. Obecně, hledání nových přístupů s cílem zavedení časné diagnostiky a prevence chorob se považuje za velice ambiciózní a významný projekt současné medicíny.

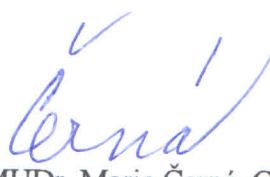
Na závěr bych ráda vyzdvihla, že Mgr. Kateřina Kotlabová přistupuje k obhajobě disertační práce v době, kdy během svého doktorského studia participovala na 16 původních publikacích uveřejněných v zahraničních časopisech s faktorem impaktu IF nad 1,4.

Dotazy a připomínky k disertační práci:

1. Co se týče imunologické etiologie těhotenských komplikací, je u preeklampsie zmíněna velice okrajově, více rozepsána je u omezení růstu plodu, kde jsou zmíněny hlavně deciduální NK buňky a systém KIR/HLA-C. V minulém roce byl publikován přehledový článek o T regulačních lymfocytech u preeklampsie a rovněž existují zajímavé články o systému Fas/FasL u omezení růstu plodu. Mohla byste nám více přiblížit roli jednotlivých druhů T lymfocytů v etiopathologii těhotenských komplikací?
2. V abstraktu vytyčujete kritéria, podle kterých jste vybírali vhodné mikroRNA s diagnostickým potenciálem. Domnívám se, že by se dalo o nich diskutovat. Kritéria, jež v abstraktu uvádíte, se vztahují k první publikaci (Kotlabová et al, 2011), která ale se zabývá detekcí mikroRNA specifických pro fyziologické těhotenství. To je však něco jiného, než stanovit patologické těhotenství. Sama na straně 27 nahoře připomíná známou skutečnost, že patologie v těle matky může ovlivnit funkci placenty. Tedy proč se omezovat pouze na placentární mikroRNA (viz práce Winger et al, 2014, která je zmíněna v Diskusi) a proč by nemohly být mikroRNA přítomné i u netěhotných, když těhotenství bylo stanoveno jinými metodami?
3. Na straně 20-21 uvádíte, že placentárně specifické mikroRNA jsou exprimovány z klastrů C19MC, C14MC a miR-371-3. Proč jste analyzovali pouze první z nich, a ne ty další dva? Většina obdobných studií se soustředí na jiné mikroRNA. Uvažujete zkombinovat svůj výsledek s výsledky ostatních?
4. Na straně 47-49 popisujete roli imprintingu a epigenetických změn ve výživě plodu. Samotné mikroRNA klastry C19MC a C14MC jsou imprintované. Můžete uvést evoluční vysvětlení důvodu vzniku imprintingu u savců?
5. Na straně 40-41 se zabýváte rozlišením mezi dvěma termíny: omezení růstu plodu a malý na gestační věk, přičemž jako rizikový faktor omezeného růstu plodu uvádíte mnohočetné těhotenství, kde ale popisujete status malý na gestační věk. Můžete to uvést na pravou míru?

Závěr: Disertace je prezentována v pěti původních pracích publikovaných v zahraničních časopisech s faktorem impaktu IF v rozsahu 2,42 – 3,95. Autorka je uvedena jako první autor na jedné z nich. Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

Posudek vypracován: 27. 7. 2017

  
Prof. MUDr. Marie Černá, CSc.  
Ústav lékařské genetiky  
3. LF UK