

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Kateřiny Kotlabové „Study of extracellular placental specific microRNAs in maternal circulation and their utilization in clinical diagnosis of pregnancy-related complications“

Předkládaná práce je založena na souboru 5 publikací s IF, přičemž autorka disertační práce je první autorkou jedné z nich. Prezentaci výsledků obsažených v publikacích předchází úvodní část o rozsahu 51 stran věnovaná molekulárně biologické charakterizaci mikroRNA molekul včetně jejich biogeneze, možným způsobům jejich uvolňování a existence v extracelulárních tekutinách se zretelem k mikroRNA specificky exprimovaným v placentě a uvolňovaným do oběhu těhotných žen. Následuje podrobná kapitola zabývající se komplikacemi těhotenství, zejména preeklampsii, gestační hypertenzí a růstovou restrikcí plodu. Úvodní část je doprovázena celou řadou citací a svědčí o pečlivém studiu literatury. Vzhledem ke svému rozsahu obsahuje minimální počet překlepů.

Cíle práce jsou jasně definovány a tvoří logicky uspořádaný celek dokumentující dlouhodobé systematické studium zvolené problematiky.

Metodické postupy obecně používané v souboru prezentovaných prací jsou stručně shrnutý, detailní provedení jednotlivých molekulárně genetických technik a statistických analýz je pak patrné z textů předložených publikací.

Každé prezentované publikaci je předřazeno krátké shrnutí jejich nejvýznamnějších výsledků. Práce tvoří vyvážený celek s dobře vyslovitelným hlavním motivem - studiem placentárně specifických mikroRNA v cirkulaci těhotných jako potenciálních biomarkerů pro včasnou detekci komplikací těhotenství spojených s insuficiencí placenty.

V první z prezentovaných publikací („*Placental specific microRNA in maternal circulation - identification of appropriate pregnancy associated microRNAs with diagnostic potential*“) se autorka na základě podrobné rešerše literatury zaměřila na výběr placentárně specifických mikroRNA vyskytujících se v oběhu těhotných po celou dobu gestace. Z dvaceti studovaných mikroRNA bylo vybráno sedm splňujících daná kritéria.

Těchto sedm mikroRNA bylo dále studováno ve druhé prezentované publikaci („*Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency-related complications*“) s ohledem na jejich koncentraci v cirkulaci těhotných s fyziologickým průběhem těhotenství ve srovnání se souborem těhotných s komplikacemi těhotenství způsobených placentární insuficiencí. Nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly mezi koncentracemi vybraných mikroRNA v plazmě žen s fyziologickým těhotenstvím a žen s klinicky diagnostikovanou preeklampsii, ale ukázalo se, že hladiny studovaných mikroRNA mohou být zvýšeny již v prvním trimestru u žen, u nichž později dojde k nástupu preeklampsie. Studie však měla jen pilotní charakter vyžadující další ověřování.

V práci „*Circulating C19MC microRNA in preeclampsia, gestational hypertension and fetal growth restriction*“ bylo 7 vybraných mikroRNA z předchozích prací náležejících do klasu C19MC studováno na nových větších souborech těhotných s cílem zjistit závislost jejich hladin v plazmě na klinických parametrech u jednotlivých diagnóz. Nebyly nalezeny mikroRNA, jejichž hladiny v plazmě by odlišovaly pacientky s gestační hypertenzí či růstovou restrikcí plodu od kontrolních fyziologických těhotenství, pět ze sedmi studovaných mikroRNA však vykazovalo zvýšené hladiny u pacientek s klinicky manifestovanou preeklampsii. Ve studii jsou rovněž uvedeny predikované cílové geny regulovalé těmito mikro RNA.

Studie „*First trimester screening of circulating C19MC microRNA can predict subsequent onset of gestational hypertension*“ dospěla k návrhu potencionálního prvotrimestrálního screeningu založeném na vyšetření miR-520h a miR-518b jako biomarkerů pozdějšího vývoje gestační hypertenze.

V publikaci „*First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR*“ byly detekovány mikroRNA, jejichž zvýšené hladiny v prvním trimestru by mohly v kombinovaném testu přispět k predikci pozdějšího nástupu preeklampsie.

V rámci diskuze nad dosaženými výsledky by bylo zajímavé se zaměřit také na analýzu zejména již validovaných (nejen predikovaných) cílových genů vybraných mikroRNA a jejich rolemi v patogenezi studovaných komplikací těhotenství. Krabicové grafy v jednotlivých publikacích dokumentují značný překryv hodnot mezi normálními a patologickými těhotenstvími, dosažené hodnoty AUC, PPV a NPV naznačují, že vybrané mikroRNA by mohly potenciálně obohatit dosavadní paletu diagnostických nástrojů při použití v kombinaci s jinými markery. Bylo by možné navrhnut design studie, která by přínos těchto mikroRNA markerů jednoznačně otestovala?

Vzhledem k výše popsaným kvalitám publikovaných studií považuji předkládanou disertační práci za velmi zdařilou. Tato disertační práce plně splňuje požadavky na práci tohoto typu kladené, jednoznačně ji doporučuji k obhajobě a následnému udělení titulu Ph.D. uchazeče.



V Praze dne 11. 9. 2017

Doc. RNDr. Marie Korabečná, Ph.D.
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK v Praze