

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu pí. Ing. Kláry Prajzlerové „Využití cirkulujících miRNA jako biomarkerů v diagnostice a terapii revmatických onemocnění“.

Předmětem disertace DSP pí. Ing. Kláry Prajzlerové je přínos poznatků o posttranskripční regulaci genové exprese miRNA nukleotidů pro kliniku u spondyloartritid (SpA) a revmatoidní artritidy (RA). Realizaci badatelského projektu umožnil intelektuální a technický potenciál Revmatologického ústavu, který naplňuje obor revmatologie od molekulární báze základního výzkumu až po standardizovanou evidenci nových možností farmakoterapie v celostátním registru ATTRA. Zaměření disertandky na analýzu miRNA jako kandidátních biomarkerů s významem pro kliniku revmatických nemocí je dlouhodobě dominantou jejího badatelského profilu. Web of Science (10.2021) uvádí u jejího jména SCI 186 (bez autocitací) a H-index 7.

Disertace pí. Ing. K. Prajzlerové má klasickou strukturu. Vstupní kapitola je rozbohem problematiky miRNA od biogeneze, mechanismů regulace genové exprese, rozprostření v tělních tekutinách, resp. sekretech/exkretech až po funkční dopady s využitím v onkologii, diabetologii a zejména u revmatických nemocí. Předmětem rozsáhlého rozboru jsou patogenní dráhy imunity u SpA a RA. Badatelsky je DSP disertace zaměřena na analýzu doposud méně frekventovaného přístupu ke studiu cirkulujících miRNA jako biomarkerů průřezově i v longitudinální studii. Hodnotím péči, která byla věnována preanalytické fázi. Biostabilita ex vivo je obecně rizikový faktor pro perspektivu věrohodnosti nejenom v klinickém uplatnění. Referenčně je deklarována až 24 hod biostabilita cirkulujících miRNA, což by odpovídalo biostabilitě ex vivo u klasického biomarkeru, jako např. prokalcitoninu u bakteriální sepse. V posuzované studii byly vzorky obezřetně zmražovány na – 80 °C už do 4 hod. od odběru.

Cíle disertace jsou definovány v tříbodovém memorandu a zahrnují jak preklinickou patofyziologii, tak i kliniku revmatoidní artritidy (RA) a spondyloartritid (SpA) ve vztahu k aktivitě a její dynamice při sledování odpovědi na biologickou terapii.

Výsledkovou část disertace představují komentáře 4 publikačních výstupů v časopisech s IF, které obs. originální poznatky, získané při práci na tématu disertace; u tří z nich je disertandka v pozici prvního autora. Kopie těchto prací „in extenso“ jsou přílohami DSP. Společným jmenovatelem informačního zisku zkoumaných cirkulujících miRNA je to, že představují kandidátní biomarkery s nestejným cílovým významem, ale vždy přínosným uplatněním v klinice SpA a RA. U SpA tak byly definovány miRNA s rozdílnou expresí ve vztahu k formě postižení (non-radiografická SpA, radiografická SpA, rozsah postižení páteře) a k terapii TNF inhibitory s hodnocením za 3 a 12 měsíců. U RA byl identifikován přínos miR-451 pro hodnocení rizika RA už na úrovni nespecifikovaných artralgií jedinců s ACPA autoprotilátkami a v další studii u 58 osob s etablovanou RA význam MiR-125 pro predikci léčebné odpovědi na rituximab.

Séropozitivita ACPA může dlouhodobě přecházet klinické manifestaci RA a pokud je provázena artralgiemi, tak představuje výzvu k otázce o vlivu dysbiozy mikrobiomu dutiny ústní. Hlavním patogenem periodontitidy se vztahem k autoimunitě je mikrob *Porphyromonas gingivalis*, který disponuje citrulinační aktivitou peptidyl-arginin-deiminázy (PAD). Reflektuje takovou konstelaci dysbiozy epigenom, resp. některé jeho parametry, u periodontitidy „in essentia“, popř. ve vztahu k RA na klinicky manifestní nebo už na preklinické úrovni? Může se v širším kontextu projevit abnormální mikrobiom trávícího ústrojí v parametrech cirkulujících miRNA u RA? V kontextu dvou hlavních problémových okruhů DSP se nabízí také otázka o návrhu na optimální konstelaci cirkulujících miRNA při hodnocení léčebné odpovědi u SpA a RA v širší klinické praxi.

Metodické přístupy, způsoby hodnocení dat a jejich interpretace odpovídají mezinárodním standardům a byly podrobeny „peer review“ při oponentuře v časopisech s IF.

Závěr

Doktorská disertace pí. Ing. Kláry Prajzlerové je vědecky exaktním výstupem víceleté badatelské práce v oblasti epigenetických ukazatelů s významem pro patofyziologii a kliniku nejčastějších imunopatologických revmatických chorob. Byla tak získána řada prioritních poznatků s významem pro klinickou úvahu u konkrétních nemocných a pro další výzkum, které byly publikovány v časopisech s IF. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde

nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedeným skutečnostem konstatuji, že posuzovaná doktorská disertační práce jednoznačně prokázala předpoklady pí. Ing. Kláry Prajzlerové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Hradec Králové 3. 11. 2021

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
Fakultní nemocnice
II. interní gastroenterologická klinika
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
E-mail: zbynek.hrncir@fnhk.cz