

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kateřinská 1660/32 121 08 Praha 2

OPONENTURA – POSUDEK

Disertační práce: **MUDr. Pavlína Kleinová**, studentka doktorského studia 1. LF UK Praha.

Téma disertace: „**Roztroušená skleróza mozkomíšni: korelace genové exprese a odpovědi na imunomodulační léčbu**“

Disertační práce má 107 stran včetně přehledu publikačních aktivit autora, kde jsou 2 stěžejní publikace vztahující se k řešenému tématu a které jsou podkladem disertační práce (IF₂₀₂₁=1,167 a IF₂₀₂₁=15,255). Dále jsou uvedeny 4 publikace in extenso s impakt faktorem, kde je spoluautorem původních vědeckých prací. Dále seznam publikací v recenzovaných neimpaktovaných periodikách in extenso, které nejsou podkladem disertační práce a jsou prezentací odborných vědeckých aktivit autorky. Přehled použité literatury je celkem 272 citací.

Originál disertace je v českém jazyce. Autoreferát je v českém jazyce, abstrakt dle kritérií v českém a anglickém jazyce. K dispozici vše pouze v elektronické verzi.

Aktuálnost řešeného tématu

Jedním z hlavních výzkumných témat v oblasti roztroušené sklerózy (RS) poslední doby je hledání a ověřování diagnostických markerů objektivizujících aktivitu onemocnění s cílem predikovat vývoj onemocnění a vliv léčby měřených dosažením EDSS 3 a EDSS 6 v závislosti na délce trvání RS a délce trvání léčby DMDs.

Disertační práce je složena ze dvou studií:

1. Studie má za cíl určit polymorfismus hem-oxygenázy 1 (HO1), dále validovat známé faktory ovlivňující neurologický deficit u pacientů s RS.
2. Ve druhé studii je prezentována účast v mezinárodním projektu Genotype/Phenotype Project, celogenomová asociační studie zkoumající tíži průběhu RS a hodnocení heritability RS.

Metody, postupy a výsledky

V první studii Polymorfismus hem-oxygenázy 1 bylo vyšetřeno celkem 338 pacientů s RS, z nich 173 bylo léčeno imunomodulační léčbou. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin s rychlým a opožděným průběhem na základě dosažení EDSS 4 do devíti let od začátku onemocnění. Pomocí regresní analýzy byly hledány korelace mezi průběhem onemocnění a zkoumanými charakteristikami.

V této studii nebyl prokázán žádný vliv polymorfismu HO1 na rychlost progresu RS. Jedná se o první studii hodnotící polymorfismus HO1 na rychlost progresu a výsledky jsou korelovány

s jinými studii. Zmíněna je vyšší exprese HO1 spojená se sníženými rizikem jiných autoimunit, např. revmatoidní artritidy.

Ve druhé studii Genotype/Phenotype Project byly použity prospektivně sbírané údaje o klinických ukazatelích z největšího mezinárodního registru RS, MSBase. Byla sestavena kohorta podrobně fenotypizovaných jedinců evropského původu s RR RS a SP RS.

K posouzení genetického podílu na longitudinálně definovaných fenotypech závažnosti RS byla u 1813 jedinců aplikována celogenomová asoiační studie a postupy strojového učení.

Bylo prokázáno, že běžné genetické varianty se střední až velkou velikostí účinku nepřispívají k závažnosti RS. Výsledky poukazují na relevantní vysvětlení heterogenity RS, která je známá z klinické praxe a potvrzená pouze 19% heritabilita podporuje významnou roli dalších známých rizikových faktorů. Předpokládají se interakce mezi enviromentálními a genetickými faktory.

Přínos pro vědu a klinickou praxi

V první studii byl zkoumán polymorfismu promotoru HMOX1, který ovlivňuje expresi HO1 a ev. průběh RS. Studie neprokázala vliv zkoumaného polymorfismu na tíži průběhu RS. Bylo však prokázáno oddálení míry zhoršení neurodeficitu u RS pacientů léčených imunomodulační léčbou ve srovnání s pacienty, kteří léčení nebyli.

Z účasti v mezinárodním projektu Genotype/Phenotype Project vyplynulo, že studie neodhalila jednonukleotidové varianty asociované s tíží RS. Nejvýznamnější signály asociované s tíží RS byly varianty genu SEZ6L, který je významný v regulaci hustoty dendritů a v procesu kognitivního a motorického učení i udržení motorických funkcí v průběhu života.

Současně studie podpořila hypotézu, že geny spojené s náchylností k RS nejsou shodné s geny přispívajícími k závažnosti RS. Vytvořený model strojového učení, který využívá data z počátku onemocnění je korelován s dříve publikovaným modelem využívajícím údaje dostupné až v průběhu let RS. Se zvyšováním dostupnosti genotypizace a při možnosti validace na nezávislé kohortě by bylo možné tento model aplikovat do klinické praxe.

Formální zpracování

Po formální stránce je disertační práce velmi pečlivě a logicky členěna a zpracována. V práci je zejména nutno vyzdvihnout účast v mezinárodním projektu Genotype/Phenotype Project. Plně reflektuje systematickou výzkumnou a vědeckou činnost autorky doloženou prezentovanými publikacemi s vysokým IF.

Hodnocení a otázky na autora

Disertační práce je originální v podmínkách ČR, základem jsou původní vědecké práce autorky se vztahem ke zpracovanému tématu nebo i další práce in extenso publikované v periodících s IF nebo recenzovaných bez IF.

1. Jaké vysvětlení má autorka pro nárůst prevalence RS v posledních 7 letech.
2. V čem vidí hlavní přínos zavedení modelu strojového učení do klinické praxe.

Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr. Pavlíně Kleinové vědeckou hodnost Ph.D.

Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

V Plzni 19.6.2023