

Oponentský posudek práce MUDr. Pavlína Kleinové

RNDr. Zdeněk Musil, Ph.D.

Roztroušená skleróza mozkomíšní: korelace genové exprese a odpovědi na imunomodulační léčbu

Školitelka: prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Práce je rozdělena na dvě studie, které jsou dokumentovány také jako cíle 1, 2 studie.

Cíl studie I:

Primární cíl: Určit vztah počtu (GT) repetice v promotoru genu HMOX1 HO-1 a rychlosti akumulace neurologického deficitu u pacientů s RS.

Sekundární cíl: Validovat známé faktory asociované s rychlejším nárůstem neurologického deficitu u pacientů s RS.

Hypotézy studie I:

- Pacienti s roztroušenou sklerózou, kteří mají více než 25 (GT)_n dikukleotidových repetice v promotoru HMOX1, vykazují rychlejší progresi neurologického postižení.

- Pacienti s pozdějším nástupem RS, mužského pohlaví, s primárně progresivní formou RS a pacienti neléčení DMDs vykazují rychlejší nárůst neurologického postižení následkem RS.

Cíl studie II:

Odhalit jednonukleotidové varianty spojené s tíží RS pomocí přesného stanovení fenotypu RS. Vytvořit model schopný predikovat průběh onemocnění s využitím SNVs již v době diagnózy RS.

Sekundární cíle: Sekundárním cílem studie bylo prozkoumat SNV zjištěné v primární analýze a cíleně replikovat dosud reportované možné markery tíže RS.

Zjistit, zda geny se známou asociací s náchylností k RS jsou asociované i se závažností průběhu RS.

Hypotézy studie II:

- Genetické varianty ovlivňují průběh a závažnost RR RS a je možné je odhalit pomocí prospektivního, longitudinálního sběru dat.

- Model vytvořený metodou strojového učení využívající jednonukleotidové varianty (SNVs) má dostatečnou pozitivní prediktivní hodnotu, aby mohl být využit ke klinickému rozhodování o léčbě v době diagnózy RS.

- Geny asociované s rizikem RS ovlivňují závažnost RS.

Práce je napsána velmi kvalitně, bez chyb v metodice, gramatická úroveň je na dobré úrovni s jen drobnými překlepy v textu.

Otázky do diskuze:

1. Jak by studentka vysvětlila své výsledky studie o hemoxygenáze 1, které byly negativní s publikací Fagone et al. (2013).

2. V Genotype/Phenotype projektu studentka uvádí, že do studie byli zahrnuti probandi evropského původu ale jedním se spolupracujících pracovišť je i Austrálie. Je tedy potvrzen evropský původ těchto pacientů?

3. Je v plánu pokračování projektu Genotype/Phenotype?

V případě úspěšné objahoby, doporučuji udělení titulu Ph.D.

V Praze 1.6.2023

RNDr. Zdeněk Musil, Ph.D.