

Oponentský posudek doktorandské disertační práce

„Diagnostika hypertrofické kardiomyopatie se zaměřením na genetické vyšetření“

Disertant: MUDr. Pavol Tomašov

Doktorský studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Doktorand MUDr. Pavol Tomašov si jako téma své dizertační práce vybral téma hypertrofické kardiomyopatie se zvláštním zřetelem na problematiku genetického vyšetření, což odráží nejen jeho odbornou profilaci a nejčastější tematiku jeho prezentací na odborných fórech, ale také fakt, že pochází z pracoviště, které je v problematice hypertrofické kardiomyopatie jedním z mezinárodně vysoce respektovaných center.

Předkládaná dizertační práce je velmi cenná komplexním uchopením problematiky zahrnující klinické, echokardiografické a genetické aspekty tohoto mnohotvárného a proměnlivého onemocnění, což ukazuje na vynikající a mnohostrannou znalost tématu. Z hlediska pokroku vědeckého poznání je zásadní zejména prioritní popis nové dosud nepopsané mutace v genu NEBL (p.H171R), která se jeví jako velmi pravděpodobně patogenní pro rozvoj hypertrofické kardiomyopatie. Zmapování genetických variant v genu NEBL pro protein nebulette, který je součástí Z-disku sarkomer, bylo také prvním z cílů, které si tato práce vytýčila. Dalším cílem bylo zhodnocení schopnosti klinických a echokardiografických parametrů predikovat výskyt mutací v nejčastějších sarkomerických genech, posledním a neméně zajímavým cílem je snaha o určení echokardiografických parametrů u fenotypově němých příbuzných jedinců s hypertrofickou kardiomyopatií, které by mohly napomoci identifikovat jedince s pozitivním genotypem.

Všechny cíle jsou dobře a logicky definovány a pokrývají nejen klinicky důležité otázky spojené s péčí o nemocné s tímto nejčastějším monogenně podmíněným onemocněním v kardiologii, ale také řadu vědecko-výzkumných aspektů, které posouvají a prohlubují znalosti této problematiky.

Z formálního hlediska konstatuji, že práce má 86 stran textu, z nichž na úvodních 46 stranách je podrobně rozebrána obecná problematika hypertrofické kardiomyopatie od historie, přes epidemiologii, patofyziologii, diagnostiku a klinické konsekvence, až po léčbu. Součástí je samozřejmě také popis genetického pozadí onemocnění, vztah genotypu a fenotypu či zhodnocení vztahu genotypu k řadě klinických výstupů.

V metodické části se autor věnuje popisu sledovaného souboru, metodice klinických vyšetření, v detailech jsou popsány principy genetických vyšetření, zdůvodnění výběru nového kandidátního genu i metody statistického zpracování.

Výsledková část je přehledně rozdělena podle definovaných cílů, je vyváženě doplněna tabulkami, schémata a grafy, které usnadňují orientaci v textu a pochopení výsledků.

Výsledky reflektují definované cíle, přičemž k prvnímu cíli je konstatováno, že nově nalezená mutace (p.H171R) je velmi pravděpodobně patogenní a doporučuje, aby se v budoucnu stala součástí genetického vyšetřování nemocných s kardiomyopatiemi. Druhým cílem bylo objasnění vztahu klinických a echokardiografických parametrů k pozitivnímu nálezu genetického vyšetření; zde bylo zjištěno, že nemocní s pozitivním genotypem byli statisticky významně mladší a měli přítomný reverzní typ interventrikulárního septa, naopak ve skupině jedinců se septum sigmoideum nebyl zachycen žádný pozitivní nález. Kombinací několika nalezených parametrů tak lze vytipovat nemocné, u nichž je výrazně vyšší pravděpodobnost záchytu patogenní mutace. Třetí okruh byl zaměřen na příbuzné nemocných s negativním fenotypem hypertrofické kardiomyopatie a identifikaci klinických a echokardiografických parametrů predikujících genotyp. Byla potvrzena hodnota dříve publikovaného kombinovaného echokardiografického parametru, který se významně lišil ve skupině s pozitivním a negativním genotypem. Zejména v této části práce je limitující relativně malý soubor zařazených jedinců, což omezuje statistickou hodnotu výsledků. Velikost souboru vidím jako nejnvýznamnější limitace této studie, protože řada zajímavých výsledků se statisticky pohybuje v oblasti trendů, které by při početnějším souboru mohly dosáhnout statistické významnosti. Na druhou stranu tato skutečnost může být motivací pro pokračování v této studii, což bych pokládal za velmi cenné.

Diskuze je opět logicky rozdělena, fundovaně rozebírá jednotlivé nálezy, vysvětluje, v čem spočívá největší význam získaných výsledků, kriticky hodnotí největší úskalí současného využití genetického vyšetřování a vůbec problematiky samotného

pochopení genetických mechanismů. Reaguje na animální experimenty i výsledky z humánních studií, z čehož je patrná široká znalost problematiky.

V závěru jsou shrnuty nejdůležitější výsledky i s jejich významem pro současné i budoucí klinické i experimentální aspekty genetického vyšetření pro kardiomyopatie jako takové, a hypertrofickou kardiomyopatii především. Reference obsahují 131 odkazů včetně velmi recentních publikací a také publikací, na nichž se sám autor podílel. MUDr. Tomašov je autorem či spoluautorem 28 publikací prezentovaných v časopisech s impakt faktorem, včetně vysoce renomovaných.

Po formální stránce je práce velmi dobře zpracovaná, je prostá jazykových chyb, logicky členěná a čtivě napsaná. Je zjevné, že autor je schopen dobře popsat problematiku a interpretovat zjištěné nálezy. Je také již několik let respektovanou osobností v oblasti genetiky hypertrofické kardiomyopatie v prostředí české kardiologické veřejnosti, což spolu s osobou školitele potvrzuje mnohaletý, kontinuální a hluboký zájem o danou problematiku, který se odrazil nejen ve výběru zajímavého a aktuálního tématu, ale také ve skutečně kvalitním zpracování a výstupech předkládané dizertační práce.

Dotazy na doktoranda

1/ Jedním z vůbec nejdůležitějších cílů péče o nemocné s hypertrofickou kardiomyopatií je identifikace nemocných ohrožených náhlou smrtí a jejich adekvátní léčba, a to zejména proto, že často postihuje mladší nemocné. Před několika lety se zdálo, že právě genetika by mohla být jednou z cest, jak tyto nemocné selektovat. Tato ambice však zatím nebyla naplněna, jak autor v textu uvádí.

Vidí autor nějakou možnost, že by nové genetické metody mohly změnit stávající situaci tak, aby došlo k přesnějšímu definování „maligních“ genotypů a aby se genetický nálezy mohl stát jedním z rizikových markerů náhlé smrti ve skupině nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií?

2/ Ve světle negativních genetických nálezů i příznivějšího klinického průběhu u starších nemocných s morfologií septum sigmoideum by se nabízela myšlenka tyto nemocné překlasifikovat, resp. neklasifikovat jako „klasickou“ hypertrofickou

kardiomyopatii. Domnívá se autor, že by takový přístup byl opodstatněný a dal by se argumentačně podložit?

3/ Narůstající kapacita genetických vyšetření vede ke zvyšujícímu se počtu nálezů variant nejasného významu. Jaký má autor na tento problém názor? Vidí možnost stratifikace této skupiny nálezů tak, aby bylo možné selektovat varianty, které by se mohly jevit jako více či pravděpodobněji patogenní a jejichž nositelé by měli být pečlivěji klinicky sledováni?

Závěr: Dizertační práci MUDr. Pavola Tomašova pokládám za vysoce kvalitní a cennou jak zvoleným tématem, tak získanými výsledky i závěrečnými výstupy. Autor prokázal schopnost vědecky pracovat a výsledky svého výzkumu adekvátně prezentovat. V řadě oblastí byla získána prioritní data, což hodnotu této práce dále posiluje. Výstupy této práce se mohou stát podkladem pro modifikaci stávajících diagnostických postupů a také východiskem pro navazující výzkumné projekty. Práce po formální i odborné splňuje kritéria a požadavky kladené na doktorandskou disertační práci, takže ji lze doporučit k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 11/98 Sb.

V Brně 25.7.2016

MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

I.interní kardiologická klinika FN u sv. Anny

Pekařská 53

656 91 Brno