

Oponentský posudek

Název práce: „Genetické vyšetření u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií“

Autor: MUDr. Jiří Bonaventura

Pracoviště: Kardiologická klinika 2.LF UK a FN Motol v Praze

Školitel : Prof. MUDr. J. Veselka, CSc.

Předmětem práce je podrobné molekulárně genetické vyšetření nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií (HCM) s přesnější klinickou a morfológickou charakteristikou jedinců s nálezem pozitivní nebo pravděpodobně pozitivní (P/LP) nebo negativní patogenní genové mutace a dále genetických nálezů u pacientů po alkoholové septální ablacii.

Celkový rozsah práce je 88 stran včetně 14 obrázků, 18 tabulek, 112 literárních citací převážně z posledních let. Přiložen je i seznam vlastních publikací : 2 práce s IF jako 1. autor, další 4 práce s IF s tematikou netýkající se disertační práce. Devatenáct stran činí fundovaný úvod, shrnující problematiku HCM. Formální úprava práce je velmi dobrá, celá práce je pečlivě sepsána.

Téma práce pokládám za aktuální, neboť HCM se dostala z pozice původně raritní vrozené vady do polohy zabijáka, který si vybírá za oběť nezřídka mladé, zdánlivě zdravé lidi, často sportovce a představuje především u osob do 18 let nejčastější příčinu jejich náhlých úmrtí. Neinvazivní zobrazovací kardiologické vyšetřovací metody představují velmi efektivní a přesný nástroj k diagnostice HCM, ale nejsou všemocné, zejména u hraničních a neúplně vyjádřených forem nebo v rozpoznání možného budoucího postižení příbuzných s HCM. Ve všech těchto případech se molekulárně genetické vyšetření jeví jako velmi důležité.

Autor měl možnost provádět sekvenování nové generace s vyšetřením až 229 genů spojených s kardiovaskulárními chorobami. Překvapivě velký počet testovaných genů nezvýšil celkovou diagnostickou výťažnost molekulárně genetického vyšetření, ale to bylo zřejmě již z dřívějších publikací pracujících s uvedenou metodou. U naprosté většiny mutací zjištěných autorem šlo o mutace v nejděle známých genech (těžké řetězce beta-myozinu a vazebný protein C). Celkově pacienti s pozitivním výsledkem molekulárně genetického vyšetření byli mladší a měli pozitivní rodinnou anamnézu HCM. Hypertenze u nich byla vzácná.

Jistě lze mít různé názory na současnou definici HCM – nyní se hovoří spíše o „syndromu HCM“ a počet stavů, které této definici vyhovují, se velmi podstatně rozšířil. Vznikají však často situace, které vzbuzují rozpaky, přestože je současné literární prameny připouštějí nebo jsou dokonce i součástí novějších doporučení. Kupříkladu označit za HCM nález staršího hypertonika s lehkým zbytněním septa typu septum sigmoideum je něco, co bych asi ve své klinické praxi provedl jen s maximální mírou opatrnosti nebo jej spíše zpochybnil. Problematická je u HCM i možnost samotné hypertenze, byť v doporučeních je spojena s podmínkou její dobré kompenzace. Není ovšem jasné, jak tuto dobrou kompenzaci definovat, zejména pokud není v odborné veřejnosti jednota ani v otázce, jaký je vlastně optimální krevní tlak. Zajímá mne jednak názor disertanta na tyto aspekty a dále pak odpověď na otázku, zda by nález pozitivní mutace, která je netypická a patří v celém širokém vyšetřovaném spektru mutací mezi zcela marginální s extrémně nízkým výskytem, mohl k řešení této otázky přispět.

Jaké mohou být podle autora příčiny HCM, které nemají prokázány mutace v genech pro sarkomerické proteiny a nejsou u nich prokazatelné ani jiné možné příčiny zbytnění myokardu typu střádavých chorob, mitochondriálních poruch, neuromuskulárních onemocnění ani vzácnějších postižení typu syndromu Noonanové, LEOPARD apod.?

Soubor 336 pacientů vyšetřených uvedenou metodou sekvenování je jistě na podmínky ČR rozsáhlý. Jedná se pouze o pacienty Kardiologické kliniky 2.LF UK nebo i o HCM z jiných pracovišť?

Nevšímal si autor – alespoň orientačně – změn na EKG u skupiny s negativním a pozitivním genotypem? Domnívám se, že by to mohlo být zajímavé jednak především u nejnápadnějších odchylek typu patologických kmitů Q, výrazně vyjádřených změn repolarizační fáze ST-T a voltážových kritérií hypertrofie myokardu na straně jedné a naopak zcela normální EKG křivky, která je u HCM spíše vzácným fenoménem.

Výše uvedené připomínky a otázky však jistě nijak nesnižují kvalitu práce a představují spíše podněty pro další výzkum.

Závěr: Práce MUDr. Bonaventury představuje kvalitní příspěvek týkající se přístupu k molekulárně genetickému vyšetřování hypertrofických kardiomyopatií. Autor pracuje s velkým souborem nemocných vyšetřených špičkovými metodami molekulární genetiky, jeho práce přináší řadu zajímavých výsledků. Prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji, aby po příslušné obhajobě mu byl udělen titul „Ph.D.“.

V Praze dne 25.11.2020

Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.

Kardiologická klinika 3.LF UK a FNKV v Praze