



1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Oponentura dizertační práce

“Biologický význam změn cévní stěny a aterosklerotického plátu pro rozvoj aterosklerotického postižení věnčitých tepen“.

Autor: MUDr. Martin Horváth

Školitel: doc. MUDr. Petr Hájek, PhD.

Předkládaná dizertační práce se zabývá možností detekce vulnerabilního plátu a to jednak v koronárních tepnách, kdy autor inovativně analyzuje hladiny mikro RNA u pacientů s akutním infarktem myokardu a dále v karotických tepnách pomocí metody NIRS-IVUS.

Práce si dala za cíl čtyři cíle:

- 1/ identifikaci plasmatických mikroRNA ze vzorků krve od pacientů se STEMI, které by mohly sloužit jako biomarkery přítomnosti nestabilního plátu.
- 2/ hodnocení proveditelnosti a bezpečnosti NIRS-IVUS v karotických tepnách
- 3/ analýza lipidového jádra v aterosklerotických plátech lokalizovaných v karotických tepnách a jeho vliv na endoteliální shear stress
- 4/ korelace dat získaných z NIRS-IVUS vyšetření karotických tepen s konvenčními rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění

Hlavními nálezy studie v odpovědi na zadané cíle jsou:

- 1/ identifikace dvou typů mikro RNA (miRNA 331 a mi RNA 151-3p), které jsou ve vyšší míře exprimovány u pacientů s akutním infarktem myokardu



1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

2/ autoři dokládají nízký počet komplikací a proveditelnost metody NIRS-IVUS v karotických tepnách

3/ vyšší podíl lipidů se vyskytuje v proximálních částech plátu a hodnota LCBI_{max} negativně koreluje s plochou lumen karotických tepen

4/ korelace mezi hodnotami LCBI a konvenčními rizikovými faktory pro aterosklerózu není v práci uvedena a zřejmě se vztahuje k vědecké práci, na které se autor disertační práci spolupodílel

Z hlediska vědecké práce a klinického významu získaných poznatků je nutno uvést, že jak výsledky analýzy mikro RNA, tak data z NIRS-IVUS vyšetření patří mezi prioritní poznatky, které přinášejí nový pohled na rozvoj koronární a karotické aterosklerózy. Metodika získávání dat, jejich zpracování, statistická analýza a jejich diskuze splňují kritéria vědecké práce, čehož dokladem jsou publikace výsledků v impaktovaných zahraničních časopisech a prezentace výsledků na mezinárodních kardiologických kongresech. V diskuzi jsou podrobně popsány možné patofyziologické kaskády dějů, jejichž součástí mi RNA 331 a 151-3p jsou. Velmi zajímavé jsou pak popisované souvislosti mezi aterogenezou, chronickým zánětem a rozvojem nádorových onemocnění.

Po formální stránce je práce napsána čtivě, je formálně správně členěna do jednotlivých částí vědecké práce. Vlastní práce má 104 strany včetně literatury a kromě textu obsahuje 22 obrázků a 4 tabulky. Podkladem práce je publikace v časopise Scientific Report (IF 4.996), kde je kandidát disertace prvním autorem. Dále je prvním autorem dvou publikací impaktovaných časopisech a spoluautorem patnácti publikací v impaktovaných časopisech.

Limitací práce je nízký počet zařazených probandů, což je ovšem běžné u takto technicky náročných studií. Dále statisticky významné rozdíly v demografii mezi pacienty s akutním infarktem myokardu, stabilní anginou pectoris a pacienty s normálním nálezem v krevních cévách, které se mohou spolupodílet na zjištěných nálezech.



1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Dotazy oponenta

1/ Proč v experimentu NIRS-IVUS v karotických tepnách nebyl použito transkraniální dopplerovské vyšetření k odhalení drobných embolizací do CNS, či případně MRI mozku pře a po vyšetření? Autor hovoří o bezpečnosti NIRS-IVUS v karotickém řečišti, nicméně z jeho dat vyplývá 0.9% riziko vzniku TIA a neznámé riziko vzniku asymptomatických embolizací do CNS. Čím je toto riziko vyváženo?

2/ Autor v experimentu s mikro RNA popisuje deregulované mikroRNA s výraznou expresí u pacientů se STEMI, ze kterých byly vybrány tři kandidátní miRNA, u kterých nebyla známa asociace s aterosklerózou. Z tohoto popisu však není jasné podle jakých kritérií byly vybrány.

3/ Mohli by být miRNA 223 a 191 - elevované u pacientů s intrakoronární trombózou - rovněž použity v detekci i jiné intravaskulární trombózy (iCMP, plicní embólie, akutní mesenterální ischemie aj.)?

4/ Jak vypadal NIRS signál z karotid v oblastech, kde IVUS již nezobrazil EEM, či byl obraz stíněn akustickým stínem za kalcifikací?

5/ Byla informace získaná při vyšetření NIRS-IVUS v karotických tepnách nějak využita pro strategii intervenční léčby?

6/ LCBI max byl lokalizován mimo oblast MLA, jaké je ale vysvětlení pro významně negativní korelaci mezi lumen CSA a LCBI?

Závěr

Práce zkoumá zajímavé a aktuální téma, které je velmi pečlivě a metodologicky správně zpracováno. Práce přináší nová data uplatnitelná v klinické praxi. Limitací je menší počet pacientů, demografické rozdíly mezi jednotlivými skupinami a využití pouze literálních údajů ohledně analýzy endoteliálního shear stressu.



1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Autor svou disertační prací prokázal předpoklady k samostatné vědecké práci a proto doporučuji udělení titulu PhD. V případě dostatečného zodpovězení dotazů splňuje předkládaná práce nároky na disertační práci podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98b Sb.

v Praze. 25.2.2023

doc. MUDr. Tomáš Kovárník, PhD.

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN

1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze