



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	Ing. Veronika Todorovová
Název disertační práce:	Genetické faktory familiární hyperlipidémie a prevence kardiovaskulárních onemocnění
Školitel (jméno, adresa):	Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., III. Interní klinika endokrinologie a metabolismu, VFN, 1.LF UK Praha
Oponent (jméno, adresa) :	Prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., III. Interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		X
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce			
X	Práce je velmi aktuální	... aktuální	... není aktuální
Zdůvodnění a komentář: Práce je velmi aktuální, řeší problematiku genetického testování u familiárních dyslipidemií, které jsou nadále častou příčinou časného rozvoje aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Zejména v souvislosti s novými možnostmi účinné, ale ekonomicky náročné farmakoterapie dyslipidemií, pomáhá genetické vyšetření určit správnou diagnózu a zahájit tak cílenou léčbu konkrétního metabolického onemocnění.			

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost			
X	Vynikající	Průměrná kvalita	Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář: Cílem práce bylo přispět k bližší charakteristice receptorově podmíněné familiární hypercholesterolemie (FH) a familiárního defektu apolipoproteinu B-100 (FDB), popsat rozdíly mezi těmito dvěma skupinami a analyzovat jejich odpověď na hypolipidemickou léčbu. Druhým cílem bylo specifikovat polygenní rizikové skóre u jedinců s E2E2 genotypem, které by bylo prediktorem rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie (FD). Hypotézy vycházející ze stanovených cílů byly adekvátně formulované, realizace výzkumu odpovídala standardním postupům.			

4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost			
X	Adekvátní, náročné	Hraniční, méně náročné	Neadekvátní

Zdůvodnění a komentář:

FH kohorta i kohorta E2E2 fenotypem zahrnovala adekvátní počet jedinců. Byly použity pokročilé genetické analýzy a standardní statistické metody. U FH kohorty bylo více než 80 % jedinců testováno na přítomnost prevalentní varianty v APOB genu a polymorfismus v genu APOE. Analýza LDLR variant proběhla u více než 14 % FH jedinců s vyloučenou prevalentní variantou v APOB genu. Varianty p.R3527Q a p.R3558C v genu APOB a alely E2, E3 a E4 v genu APOE byly detekovány metodou PCR-RFLP. Pro restriční analýzu APOB byly využity enzymy MspI a MluI a pro restriční analýzu APOE enzym CfoI. APOE genotyp byl analyzován metodou qPCR pomocí TaqMan® assay rs429358 a rs7412. Varianty spojené s vysokými hladinami TG byly analyzovány qPCR pomocí TaqMan® assay nebo PCR-RFLP. Data byla analyzována softwarem STATISTICA 13. Z dat lipidových parametrů, glukózového metabolismu a věku byly počítány průměry spolu se směrodatnou odchylkou (SD). Za statisticky signifikantní byla považována p-hodnota < 0,05. Porovnání hodnot hladin jednotlivých lipidových parametrů na začátku sledování a v průběhu sledování bylo hodnoceno párovým t-testem. Pro srovnání tří a více skupin byl využit ANOVA test. Pro závislost lipidových parametrů a věku byl použit Pearsonův korelační koeficient. Pro výpočet neváženého genetického rizikového skóre (GRS) u pacientů s E2E2 genotypem byly využity SNP s OR > 1,75, které byly u protektivního genotypu při výpočtu nahrazeny hodnotou 0, u heterozygotů hodnotou 1 a u rizikového genotypu hodnotou 2. Celkové GRS bylo vypočteno jako suma těchto hodnot a za statisticky signifikantní byla považována p-hodnota < 0,05.

5. Postup řešení problému a výsledky disertace

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Dizertační práce sestává z úvodu do problematiky, následně jsou uvedeny cíle, hypotézy, materiál, metodika a výsledky, které obsahují výsledky čtyř původních publikovaných prací a jedné práce, která je zatím v recenzním řízení. Jejich komentáře jsou součástí diskuze. Stěžejní výsledky pak shrnuje závěr dizertační práce.

Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:

Doktorandka je první autorkou jedné původní práce, kde se kromě sepsání podílela na zpracování a interpretaci analyzovaných dat. U dalších tří původních publikací je spoluautorkou, kde se mimo jiné spolupodílela na interpretaci získaných dat – viz přílohy dizertační práce.

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:

<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
-------------------------------------	---------	--------------------------	------------------	--------------------------	----------------	--------------------------	----------------

Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):

Hlavní výsledky jednotlivých publikací a jejich přínos jsou následující. Ačkoli jedinci s receptorově podmíněnou FH mají vyšší hladiny lipidových parametrů nežli FDB jedinci, ve specializované péči dosahují jedinci s receptorově podmíněnou FH znatelnějšího snížení těchto hladin. Rozdílný efekt na hladiny lipidových parametrů byl prokázán i u jednotlivých skupin s různými APOE genotypy.

FH je jedním z rizikových faktorů rozvoje ASKVO, ačkoli ne jediným. V rozvoji ASKVO byla potvrzena důležitá role LDL-C, ale silnou korelaci s ASKVO vykazovaly i ostatní lipidové parametry a ze specializované péče mají ve větší míře prospěch FH pacienti i s dalšími komorbiditami. Mezinárodní spolupráce v projektu ScreenPro FH zlepšila screening, diagnostiku a léčbu FH pacientů a snížila riziko ASKVO. Farmakologická terapie PCSK9i je velmi účinná, dobře tolerovaná a patří do bezpečné skupiny lipolipidemik, která je pro některé skupiny pacientů (např. netoletující statiny) jednou z mála možností léčby. Nevážené GRS je pomocným nástrojem pro včasné odhalení rozvoje FD u APOE2 homozygotů a některé z analyzovaných SNP jsou u jednotlivců přídatným faktorem ovlivňující rozvoj FD.

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Genetická analýza pomáhá rozlišit monogenně a polygenně podmíněné varianty hypercholesterolemie. Díky genetickému testování je možné rozlišit i jednotlivé podtypy FH. Receptorově podmíněni FH pacienti mají vyšší hladiny LDL-C a TC než pacienti s FDB. Výsledky ukazují, že i přes identifikovanou monogenní variantu FH může prognózu pacienta negativně ovlivnit izoforma ApoE nebo polygenní genetické rizikové skóre. Navíc zvýšená hladina Lp(a) či další rizikové faktory jako DM, AH, aj. přispívají k vyššímu riziku rozvoje ASKVO. Genetické testování umožňuje přesnou specifikaci varianty nastavit také vhodnou farmakologickou terapii, jako je třeba biologická léčba PCSK-9 inhibitory. Genetické testování pomáhá predikovat rozvoj FD u jedinců s genotypem APOE2E2 na základě genetického rizikového skóre, které se zvyšuje u každého jedince s vyšším počtem akumulovaných rizikových polymorfizmů spojených s vysokými hladinami TG. Včasná a přesná diagnóza, vhodně nastavená léčba a dlouhodobé sledování pacientů s FH ale i s FD snižuje riziko sekundárně vzniklých rizikových faktorů aterosklerózy a předčasného rozvoje ASKVO.

8. Splnění cílů disertační práce

<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-----------

Zdůvodnění a komentář:

Všechny stanovené cíle byly splněny.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány

<input type="checkbox"/>	byly	<input checked="" type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
--------------------------	------	-------------------------------------	---------------	--------------------------	--------	--------------------------	---------------

Zdůvodnění a komentář:

Čtyři původní publikace týkající FH kohorty již byly publikovány. Publikace zaměřená na výsledky kohorty s E2E2 fenotypem je nyní v recenzním řízení.

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input checked="" type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
--------------------------	------------	--------------------------	-------------	-------------------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Disertační práce má dobrou jazykovou úroveň, po formální stránce odpovídá standardnímu zpracování a uspořádání. Chyby číslování v obsahu jsou opraveny formou vloženého listu – viz Errata.

11. Celkové hodnocení disertační práce

Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a	<input type="checkbox"/>
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje	<input type="checkbox"/>
	nesplňuje	<input type="checkbox"/>	splňuje	<input type="checkbox"/>
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje	<input type="checkbox"/>
	nesplňuje	<input type="checkbox"/>	splňuje	<input type="checkbox"/>

Celková úroveň disertační práce je:

vynikající nadprůměrná průměrná podprůměrná slabá

Zdůvodnění a komentář:

Doktorandka jednoznačně prokázala tvůrčí schopnosti v oblasti genetického výzkumu familiární dyslipidemií. Předložená dizertační práce splnila anotované cíle, je po formální i faktické stránce zpracovaná na standardní úrovni a přinesla i některé nové vědecké poznatky. Řešené téma je aktuální, výsledky mají přínos i do běžné klinické praxe.

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce

Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce.

Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací.

V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zdali je adekvátně zdroj citován.

Vyjáďte se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.

Kontrola originality proběhla bez problémů, citace jsou uváděny správně (jednak ve vlastním textu dizertační práce, tak i v jednotlivých publikacích, různou formou dle konkrétních požadavků časopisů). Každý zdroj je adekvátně citován. Práci lze považovat za tematicky uspořádaný soubor původních prací s odpovídajícím komentářem a diskuzí.

13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

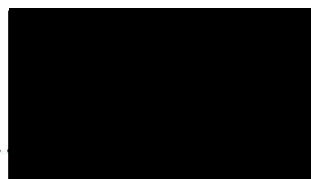
14. Otázky k obhajobě

1. Během dlouhodobého sledování FH kohorty hladiny Lp(a) u receptorově podmíněných FH neklesaly, u FDB dokonce vzrostly (o 61,2%). Jak si tyto změny vysvětlujete, když PCSK-9 inhibitory významně (okolo 25%) redukují hladiny Lp(a)?
2. U nemocných s FH léčených PCSK-9 inhibitory bylo dosaženo významného poklesu LDL-C i u statin intolerantních nemocných. Byl nějaký rozdíl v poklesu LDL-C u receptorově podmíněných FH versus FDB?
3. Familiární dysbetalipoproteinemie mívá typické klinické projevy (xantoma palmare striatum, tuberoeruptivní xantomy, atd.) V jakém procentu byly ve vašem souboru FD zastoupeny a byly asociovány s některými SNP, popř. s hodnotou celkového GRS?

Datum: 21.8.2023

Jméno a podpis oponenta:

.....



Jan Karásek, Ph.D.
18808

.....