



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	Ing. Veronika Todorovová
Název disertační práce:	Genetické faktory familiární hyperlipidemie a prevence kardiovaskulárních onemocnění
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Richard Česka, CSc.
Oponent (jméno, adresa) :	Prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.
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	X

2. Aktuálnost tématu disertační práce			
X	Práce je velmi aktuální	... aktuální	... není aktuální
Zdůvodnění a komentář: Jedná se o aktuální téma aplikovaného zdravotnického výzkumu v dané oblasti. Kardiovaskulární onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí v České republice. Podkladem tohoto onemocnění je ateroskleróza, která vzniká především důsledkem zvýšené hladiny LDL-C. Zvýšené hladiny LDL-C jsou ovlivněny nejen faktory zevního prostředí, ale také genetickými faktory a z tohoto pohledu jsou familiární hyperlipidemie aktuální příčinou předčasného rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění.			

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost				
	Vynikající	X	Průměrná kvalita	Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář: Autorka definuje cíle této práce jako příspěvek k popisu biochemických a klinických nálezů u nemocných s receptorově podmíněnou („klasickou“) FH a FDB, popsat rozdíly mezi těmito dvěma skupinami a také analyzovat jejich odpověď na hypolipidemickou léčbu. Druhým cílem bylo potvrdit a specifikovat polygenní rizikové skóre u jedinců s <i>E2E2</i> genotypem, které by bylo prediktorem rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie. Splnění obou cílů mělo přispět ke zlepšení prevence ateroskleroticky podmíněných KVO a dalších onemocnění spojených s poruchou lipidového metabolismu. Vytyčuje následující hypotézy: Komplexní dlouhodobé sledování a povědomí o tukovém metabolismu vede ke zlepšení diagnostických možností a snížení rizika rozvoje ASKVO - „Klasická“ receptorově podmíněná FH je více riziková nežli FDB - Hladiny lipidových parametrů u FH pacientů jsou do jisté míry ovlivněny genotypem <i>APOE</i> - Hladiny LDL-C, Lp(a) a další rizikové faktory u FH pacientů přináší vyšší riziko rozvoje ASKVO - Genetické skóre u pacientů s <i>E2E2</i> genotypem je prediktorem familiární dysbetalipoproteinemie. Vytyčené hypotézy jsou adekvátní obsahu práce a jsou v souladu s výzkumnými cíli projektu.				

4. Metody využívané v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost

<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
-------------------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	-------------

Zdůvodnění a komentář:
Projekt je založen na použití adekvátních a state-of-the-art metodických přístupů. Jedná se o rozsáhlou sledovanou skupinu, kterou tvořilo 1236 klinicky diagnostikovaných FH jedinců sledovaných na pracovišti autorky. První klinicky diagnostikovaní FH začali být sledováni již v 60. letech 20. století. V průběhu roku 2020 byla retrospektivně seskupena veškerá data. Všem dostupným jedincům bylo provedeno biochemické a genetické vyšetření. U pacientů, které nebylo možné vyšetřit v roce 2020, bylo pracováno s posledními dostupnými výsledky.

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:
Výsledky jsou uvedeny v plném rozsahu v příloze dizertační práce v podobě přiložených publikovaných prací. Komentář k výsledkům jednotlivých publikací je popsán v podkapitolách vlastní disertace. Experimentální design projektu je správně postaven. Jsou uvedeny použité statistické metody hodnocení. Získané výsledky jsou adekvátně diskutovány.

Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:
Doktorandka provedla rozsáhlou analýzu biochemických a klinických nálezů u nemocných s receptorově podmíněnou („klasickou“) FH a FDB, popsala rozdíly mezi těmito dvěma skupinami a také analyzovala jejich odpověď na hypolipidemickou léčbu. Dále specifikovala polygenní rizikové skóre u jedinců s *E2E2* genotypem jako prediktoru rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie.

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):

- 1) 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.
- 2) Familiární hypercholesterolemie je jedním z rizikových faktorů rozvoje ASKVO, ačkoli není jediným, a pro snížení rizika ASKVO by měly být hledány i další potenciální rizikové faktory. V rozvoji ASKVO jsme potvrdili důležitou roli LDL-C, ale silnou korelaci s ASKVO vykazovaly i ostatní lipidové parametry. Ze specializované péče mají prospěch nejen FH pacienti bez zátěže, ale ve větší míře i FH pacienti s dalšími komorbiditami.
- 3) Dostatečná znalost informací a jejich sdílení vede k pozitivním změnám hladin lipidů u FH pacientů. Mezinárodní spolupráce v projektu ScreenPro FH zlepšila screening, diagnostiku a léčbu FH pacientů a snížila riziko KVO.
- 4) Farmakologická terapie PCSK9i je velmi účinná, dobře tolerovaná a patří do bezpečné skupiny lipolipidemik, která je pro některé skupiny pacientů, jako např. statinových intolerantů, jednou z mála možností léčby.
- 5) Nevážené GRS je pomocným nástrojem pro včasné odhalení rozvoje FD u *APOE2* homozygotů a některé z analyzovaných SNP jsou u jednotlivců přidatným faktorem ovlivňujícím 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, které se autorka ve své dizertaci věnuje, pomáhá rozlišit nejen monogenně a polygenně podmíněná onemocnění, ale díky genetickému testování je možné rozlišit i jednotlivé podtypy FH a tím vytvořit podmínky pro úspěšnou diagnostiku, dispenzarizaci a zejména terapii pacientů, ohrožených ve zvýšené míře kardiovaskulárním onemocněním a jeho komplikacemi.

8. Splnění cílů disertační práce

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

Zdůvodnění a komentář:

Autorka splnila všechny vytyčené cíle disertační práce.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány

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

Zdůvodnění a komentář:

Autorka výsledky disertační práce publikovala.

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

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

Zdůvodnění a komentář:

Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň je vynikající.

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"/>

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"/>

Celková úroveň disertační práce je:

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

Zdůvodnění a komentář:

V celkovém hodnocení disertační práce dosáhla autorka nadprůměrné úrovně.

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.

Vyjádřete se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originalní.

Práce předkládá originální výsledky.

Způsob, kvalita a uvedené citace jsou správné.

Jsou adekvátně citovány zdroje, ze kterých autorka čerpá.

Práci lze souhrnně považovat za originální.

13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

X

nedoporučuji

14. Otázky k obhajobě

- 1) Byli ve sledované kohortě FH/FDB pacientů také homozygoti pro dané mutace? Jestliže ano, lišil se u nich efekt hypolipidemik na hladiny lipidových parametrů?
- 2) Jaká hypolipidemika byla pacientům podávána, jaké bylo zastoupení/síla podávaných statinů, ezetimibu, iPCSK9 případně dalších farmak? Byly podávány také fibráty?
- 3) Byl rozdíl v efektu aliro/evolocumabu na hladiny lipidových parametrů? Byl podáván a sledován také inclisiran?
- 4) Jakým způsobem byly léčeni statin-intolerantní pacienti? S jakým výsledkem? Měl genotyp FH/FDB pacientů souvislost se statinovou intolerancí?
- 5) Jaká byla kardiovaskulární mortalita ve sledované skupině FH/FDB pacientů během sledovaného období?
- 6) Měla hypolipidemická terapie ve sledované skupině FH/FDB pacientů během sledovaného období vliv na kardiovaskulární mortalitu?
- 7) Byla sledována míra informovanosti a zapojení pacientů/lékařů do aktivního vyhledávání případných příbuzných zachycených probandů?
- 8) Jaká byla tolerance léčby iPCSK9 u pacientů se statinovou intolerancí?

Datum: 8.8.2023

Jméno a podpis oponenta:

... Prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.....