

*Oponentský posudek na disertační práci.*

**MUDr. Karel Č u r i l a**  
**Genetické a klinické koreláty u hypertrofické kardiomyopatie**

Předložená disertační práce má 48 stran textu, včetně 52 literárních odkazů a seznamu 6 prací autora vztahujících se k náplni postgraduálního studia, z nich jsou 3 publikovány v impaktovaném časopisu. Tyto publikace jsou in extenso poskytnuty v příloze.

Práce se zabývá problematikou genetického posuzování nemocných s HKMP. Autor si stanovil 3 cíle: 1) zjistit zastoupení genetických mutací ve vzorku z populace ČR; 2) určit vztah genové mutace ke klinickým projevům onemocnění; 3) sledovat vliv sartanu na vývoj HKMP.

Pro tyto účely bylo vyšetřeno 100 nemocných s klinickou diagnózou HKMP (definovanou jako patologické EKG a hypertrofie LK bez zjištěné příčiny). Pacienti absolvovali neinvazivní kardiologické testy, genetické sledování bylo zaměřeno na 4 nejčastěji postižené geny. Je uvedeno, že nemocní byli nadále klinicky sledováni. Nálezky byly srovnávány s nálezky v kontrolní skupině 100 nemocných bez hypertrofie LK, kteří se podvolili stejnému genetickému testování.

Mutace v testovaných genech byly nalezeny u 40 osob, 4 z nich byly postiženy 2 mutacemi současně. V souladu s dosavadním stavem znalostí byly nejčastěji zastoupeny mutace v genech kodujících těžké řetězce myosinu a v genu pro myosinový vazebný protein C. Na rozdíl od dosavadních údajů, v tomto souboru se 4 hlavní geny podílely pouze u 40 % (oproti 90 % z literatury). Při bližším rozboru se ukázalo, že u nemocných s postižením genu pro těžké řetězce myosinu, byly v tomto souboru častěji postiženy exony, které v jiných populacích nejsou popisovány jako časté.

Při snaze o korelaci mezi přítomností mutace jednotlivých genů s klinickými a echokardiografickými parametry nebylo nalezeno příliš rozdílů, popisované rozdíly (ve věku, nástupu onemocnění, EF a výskytu nekompletního bloku pravého raménka) jsou limitovány malými počty nemocných v podskupinách

Naopak významné výsledky byly dosaženy při hodnocení účinku candesartanu – po 12 měsíčním sledování došlo v léčené skupině k významnému prodloužení času zátěže při ergometrii, zmenšení tloušťky myokardu a hmotnosti LK srdeční. K tomuto efektu docházelo nezávisle na ovlivnění krevního tlaku.

**K práci mám následující připomínky a dotazy:**

- Korelace podskupin genových mutací s klinickými nálezky je nutno hodnotit rezervovaně vzhledem k malým počtům nemocných (např. vyšší EF v podskupině s postižením genu troponinového komplexu jsou 4 nemocní, totéž platí u parametru inkompletního BPRT).
- Srovnání výskytu postižení genů a jejich exonů ve vyšetřovaném souboru s populačními vzorky je třeba též hodnotit opatrně. Závěr, že zastoupení mutací uvnitř nejčastěji postižených genů je v české populaci odlišné od jiných populací, může být zkresleno malými počty nemocných.
- Je uvedena kontrolní skupina 100 zdravých dobrovolníků bez HKMP – v dalším textu není o této skupině žádná zmínka.

- Nedostatek vidím v nedostatečném zhodnocení klinické charakteristiky souboru. I když byl kladen důraz především na genetické vyšetření, očekával bych, že bude provedena i pečlivá rodinná anamnéza v souboru a též není žádná zmínka o dlouhodobém sledování nemocných v jednotlivých podskupinách.

**Na autora mám následující otázky:**

- Jak autor vysvětluje nález poměrně nižšího výskytu mutací 4 hlavních genů oproti literárním datům ?
- Do jaké míry lze interpretovat zjištěné nálezy na českou populaci ?
- Mohou být výsledky studie s candesartanem podkladem pro paušální používání sartanů u nemocných s HKMP ? Můžeme očekávat obdobný efekt i u nemocných s méně vyjádřenou hypertrofií LK ?
- Jsou literární data o dalších způsobech ovlivnění renin-angiotenzinového systému, kde podobně příznivý efekt by se dal očekávat především od blokátorů aldosteronových receptorů ?
- Autor v průběhu řešení tohoto projektu získal cenné zkušenosti s genetickým testováním. Zajímala by mě praktická aplikace, konkrétně jak má praktický kardiolog postupovat u nemocného, u něhož stanoví klinickou diagnózu HKMP. Je dnes již možné navrhnout algoritmus genetického testování nemocného jedince a jeho pokrevních příbuzných ?

**Závěrem:**

Předložená práce přináší cenné informace, v ČR poprvé uvádí výsledky genetického testování v souboru nemocných s HKMP. Významné výsledky byly dosaženy též v pilotní studii s candesartanem, které by mohly být podkladem pro větší multicentrickou studii.

Práce je dobře strukturovaná a čtivá i pro kardiologa, který není v problematice genetického testování zblhlý. Určitou námitkou, jak uvedeno výše, je nepříliš propracovaná klinická charakteristika souboru.

**Práce splňuje kritéria kladená na disertační práci a doporučuji ji přijmout jako podklad k obhajobě.**

28. 2. 2012

  
Doc. MUDr. I. Málek, CSc.