

## **Oponentský posudek doktorandské disertační práce**

### **„Genetické a klinické koreláty u hypertrofické kardiomyopatie“**

**Disertant: MUDr. Karol Čurila**

**Doktorský studijní obor: fyziologie a patofyziologie člověka**

Doktorand MUDr. Karol Čurila se ve své disertační práci věnuje velmi zajímavé problematice hypertrofické kardiomyopatie, přičemž svou pozornost upírá na oblast významu vyšetřování genetického pozadí tohoto onemocnění a jeho vztahu k některých klinických aspektech. Tato práce je velmi cenná svými prioritními zjištěními o specifickém genetickém rozložení nejčastěji se vyskytujících mutací v české populaci, zaměřením na ještě podrobnější analýzu přesné lokalizace mutace v rámci celého genu, a vztahem zjištěných skutečností k některým fenotypovým projevům. Pracoviště, ze kterého tato práce vzešla, stejně jako osoba školitele, jsou zárukou mnohaletého, kontinuálního a hlubokého zájmu o danou problematiku, což se odráží nejen ve výběru zajímavého tématu, ale také v kvalitním zpracování a výstupech.

Z formálního hlediska konstatuji, že práce má 47 stran textu, není tedy přehnaně extenzivní, informace jsou podávány stručně a bez samoúčelných odboček k nepodstatným detailům, a možná i proto se velmi dobře čte. Bohužel je třeba poznamenat, že by zasloužila pečlivější jazykovou kontrolu, neboť se v ní objevuje řada překlepů a gramatických pochybení (překlepy: str. 2 liší místo správného liší, str. 3 symptomatický jedinců místo symptomatických jedinců, str. 13 byly označeni místo byli označeni, str. 14 entymu místo enzymu, str. 37 sarkomerach místo sarkomerách, vyjímečně místo výjimečně, mediatorů místo mediátorů, str. 38 myofibríl místo myofibril, vyjímečné místo výjimečné, str. 42 u odkazu 32) str. 138.142 místo 138-142., str. 45 u odkazu 50) Olivoto místo Olivotto).

Text je doplněn devíti tabulkami a čtrnácti grafy či obrázky, které zpřehledňují podávané informace a ilustrativně je doplňují. Cíle jsou jasně a pregnantně formulovány, metodika podrobně vysvětluje principy použitých genetických analýz i echokardiografického hodnocení. Výsledky jsou srozumitelně podány, v diskusi se

autor věnuje srovnání s dosud publikovanými výsledky, které se zřetelnou znalostí problematiky komentuje a srovnává se vlastními nálezy, odlišnosti jsou dobře vysvětleny. Velmi zajímavá je „intervenční část“ práce dokumentující efekt candesartanu na regresi hypertrofie levé komory srdeční, což je jedním z nejvýznamnějších terapeutických cílů u nemocných s tímto onemocněním. Na závěr jsou přehledně prezentovány získané výsledky ve vztahu k vytčeným cílům, a je také s kritickým odstupem zmíněna omezenost našich současných znalostí o genotypově-fenotypových korelacích. V literatuře je 52 odkazů vhodně se vztahujících k tématu, 6 z nich je z posledních 3 let. Dále jsou doloženy publikace, na nichž se autor disertační práce podílel jako první autor či spoluautor, a to včetně prací publikovaných v impaktovaných časopisech.

Poznámky a dotazy:

1/ Autor uvádí mezi tzv. velkými rizikovými faktory náhlé smrti „maligní“ genotyp. Obvykle jsou však jako velké rizikové faktory uváděny: anamnéza náhlé smrti v rodině (především u příbuzných prvního stupně), synkopa v anamnéze, komorové tachykardie při Holterově monitoringu EKG, výrazná hypertrofie stěn LK s tloušťkou stěny nad 30mm a abnormální reakce krevního tlaku při zátěži (jak uvádí např. Veselka J. Diagnostika a léčba hypertrofické kardiomyopatie. *Cor Vasa* 2010;52:409–410). Podobně ve velmi aktuální publikaci Gersh BJ et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:212-260 (odkaz na tento velmi recentní a významný článek mimochodem postrádám v literatuře) hodnotí význam mutací ve stratifikaci náhlé smrti následovně: užitečnost je nejasná a může být brána v potaz u jedinců s hraničním rizikem po stanovení klasických rizikových faktorů, přičemž uvádí vysloveně pouze dvojitě a složené mutace (a to pouze v kategorii IbC).

Dotaz 1)

Nepokládá autor ve světle nejen zmíněných publikací, ale i v kontextu vlastních výsledků, zařazení tzv. „maligního“ genotypu do velkých kritérií za neopodstatněné?

Dotaz 2)

Mezi velkými kritérii naopak na rozdíl od převahy publikací chybí abnormální reakce krevního tlaku na zátěž – jaký význam tomuto vyšetření autor přikládá a u kterých nemocných by jeho přínos pokládal za nejvýznamnější?

Dotaz 3)

Obecně panuje v současnosti poněkud skeptický pohled na význam stanovování genotypu z hlediska stratifikace rizika, ostatně výsledky této práce toto stanovisko rovněž podporují – jaký má autor názor na budoucnost této problematiky, resp. co se domnívá, že bude třeba udělat pro zpřesnění výstupů z genetických vyšetření? V čem vidí největší přínos genetické diagnostiky hypertrofické kardiomyopatie?

Dotaz 4)

Domnívá se autor, že podobný efekt na regresi (či případně prevenci rozvoje) hypertrofie LK jako použitý candesartan by mohly mít i jiné preparáty, které v této souvislosti bývají zmiňovány (např. ACE-I, statiny či blokátory kalciových kanálů)?

**Závěr: v duchu výše uvedeného pokládám disertační práci MUDr. Karola Čurily za vysoce kvalitní a cennou jak zvoleným tématem, tak získanými výsledky i závěrečnými výstupy. V řadě oblastí byla získána prioritní data, což hodnotu této práce dále zvyšuje. Po formální i odborné splňuje kritéria a požadavky kladené na doktorandskou disertační práci, takže ji lze doporučit k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 11/98 Sb.**

V Brně 16.2.2012

MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

I.interní kardiologická klinika FN u sv. Anny

Pekařská 53

656 91 Brno

