

**POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE****Masarykova univerzita****Uchazeč****Habilitační práce****Oponent****Pracoviště opONENTA,  
institute**

MUDr. Vladimír Kincl, Ph.D.

Genetické a laboratorní markery u pacientů  
s ischemickou chorobou srdečníDoc. MUDr. Vilém Danzig, Ph.D., FESC  
II. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta - podatelna	
Č.j./E.č.:	.....
Datum/Čas	- 3 -05- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:	3
Počet příl. a listů/sv.:	1
Počet a druh nelist.příloh:	1

**1. Zpracování habilitační práce**

Předložená Habilitační práce z oboru Vnitřní lékařství je členěna do 5 základních kapitol, poslední kapitola obsahuje *in extenso* 5 originálních impaktovaných prací uchazeče. Práce byly publikovány v kvalitních časopisech, většina prací je prvoautorských. V první kapitole je obecně probrána nejprve problematika ischemické choroby srdeční, genových polymorfizmů pro endoteliální NO syntázu, eotaxin a matrixovou metaloproteinázu 13 a laboratorní markery u ICHS. Nejrozsáhlejší druhá kapitola je věnována původním pracím aspiranta; každá z 5 podkapitol je jednotně a přehledně členěna na 4 oddíly „Soubor a metodika“ „Výsledky“ „Diskuse“ a „Literatura“. Třetí a čtvrtá kapitola je souhrnem práce v češtině a posléze angličtině.

Habilitační práce sestává celkově ze 84 stran textu bez příloh a zahrnuje všechny požadované náležitosti. V práci je uvedeno 122 převážně recentních citací.

Formální kvalita je vysoká, práce je na výborné jazykové úrovni. Orientace v textu je dobrá, práce je pro odborníka v oboru velmi čtivá.

**2. Aktuálnost zvoleného tématu**

Téma předložené práce je vysoce aktuální, ICHS zůstává i přes úspěchy v prevenci a léčbě významnou příčinou mortality ve vyspělých zemích. Stále jasněji se ukazuje, že, zejména u mladších nemocných, nemůže přítomnost klasických rizikových faktorů vysvětlit zdaleka všechny případy a je třeba nadále pátrat po nových laboratorních markerech aterosklerózy. Studium genových polymorfizmů je jistě správným směrem

dalšího výzkumu. Zejména endoteliální NO syntáza (eNOS) a matrixové metaloproteinázy jsou intenzívně zkoumány.

Prvá teoretická kapitola je psána lehce a čtivě, není nadměru rozsáhlá, definuje jednotlivé formy ICHS jasně a přehledně s důrazem na jejich etiopatogenezu. Moderní klasifikace stadií aterosklerózy je dobře vysvětlena.

### **3. Sledované cíle, metodika a výsledky habilitační práce**

První originální práce byla provedena na úctyhodném množství více než 1300 pacientů podstoupivších koronarografické vyšetření, kteří předem řádně podepsali informovaný souhlas s genetickým vyšetřením. Byla nalezena významná závislost mezi polymorfizmem 4a/b pro eNOS a diabetes mellitus u pacientů bez přítomné ICHS a u pacientů s ICHS a současně přítomnou obezitou a diabetem.

Druhá práce na obdobném souboru nemocných prokázala pozitivní korelaci mezi přítomností T alely v rs 640198 polymorfizmu genu pro MMP-13 a závažností koronarografického nálezu. Jak sám autor uvádí, bude třeba dalšího bádání v této oblasti s cílem objasnění patogenetických mechanismů.

Ve třetí práci týkající se lokální exprese eotaxinu u pacientů s (akutními formami) ICHS byla mimo jiné potvrzena dosud nepublikovaná role počtu hexanukleotidového opakování (GAAGGA)<sub>n</sub> na tíži ICHS.

V další práci byly u pacientů zkoumány laboratorní parametry hematologické a biochemické a potvrzeno bylo, že počet leukocytů a hladina CRP a fibrinogenu je i v tomto souboru spojena nejen s akutními formami ICHS, ale i formami chronickými. Zajímavé je pozorování, že zvýšená hladina kreatininu je spojena i s nevýznamnou aterosklerózou.

Poslední práce, která je do určité míry shrnující a zastřešující předchozí studie, zkoumala nemocné po vyloučení těch s malignitou či jinou chorobou limitující výrazně roční životní prognózu a s pokročilou renální insuficiencí. Zkoumala korelaci všech výše uvedených polymorfizmů s klinickým stavem. U 532 nemocných bylo sledováno dle nemocniční databáze úmrtí, akutní koronární syndromy, nutnost revaskularizace, hospitalizace pro srdeční selhání či implantace ICD. Jednoznačný vztah byl prokázán u alely A v 67 G/A polymorfizmu v genu pro eotaxin, který byl signifikantní i po korekci na další rizikové faktory.

#### 4. Shrnutí, význam pro praxi

Předložená Habilitační práce dokládá systematicčnost vědeckých aktivit uchazeče a jeho cílevědomost; práce vznikla včetně publikací v kvalitních časopisech ze zkoumání v průběhu 6 let a celé úsilí bylo završenou pátou shrnující prací, ve které byly publikovány mimo jiné originální výsledky týkající se eotaxinu. Řada původních poznatků je i v jednotlivých předcházejících pracích.

Osobně si velmi cením geneticko-klinického konceptu práce, který dokazuje, že uchazeč je kvalitním plně erudovaným internistou-kardiologem.

Výsledky práce jsou v Souhrnu jasně a stručně formulovány, potvrzují složitost a multifaktorialitu vzniku ICHS. Předkládaná Habilitační práce však určitě přispěla svými poznatky k dalšímu výzkumu na tomto poli a ukázala možný směr dalšího bádání.

#### Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Na uchazeče mám dva dotazy, které by současně mohly být i námětem pro další výzkum:

- 1) Proč byli z poslední studie vyřazeni nemocní s hladinou kreatininu již nad 200  $\mu\text{mol/l}$  – nebylo by zajímavé se zabývat právě populací s pokročilejší renální insuficiencí jako modelové populace s akcelerovanou aterosklerózou ?
- 2) Je něco známo o dalším osudu nemocných z poslední studie – klinická data po několika letech by mohla být velmi zajímavá?

#### Závěr

Habilitační práce MUDr. Vladimír Kincla, Ph.D. Genetické a laboratorní markery u pacientů s ischemickou chorobou srdeční **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Vnitřní lékařství.

Praha dne 29.4.2019

.....  
podpis