



POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Vladimír KINCL, Ph.D.

Genetické a laboratorní markery u pacientů
s ischemickou chorobou srdeční

Doc. MUDr. Mojmír Blaha, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

MASARYKOVA UNIVERZITA	
Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Čas	11 -06- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:	3
Počet příl. a listů/sv.:/.....
Počet a druh nelist.příloh:	1/.....

Kardiovaskulární onemocnění stále zůstávají jedním z největších zdravotních, ale i socioekonomických problémů „vyspělého“ světa.

Předložená klinicko-experimentální práce MUDr. Vladimíra Kincla, PhD. se zabývá vysoce aktuální problematikou. Jejím záměrem bylo zjistit, jaký význam má analýza některých genových polymorfismů ve vztahu k ischemické chorobě srdeční (ICHS). Další část studie pak přímo sleduje vztah některých klinických příhod a genotypů. Kromě klasických ukazatelů „zánětlivé“ podstaty vzniku a vývoje aterosklerózy jako jsou hs-CRP, leukocyty, fibrinogen ev. kyselina močová a kreatinin se autor soustředil na sledování endoteliální NO syntetázy (eNOS), chemokinu eotaxinu (CCL 11) a matrix metaloproteinázy 1Q3 (MMP-13). Účelem bylo zjistit, zda se s výskytem a rozsahem aterosklerotického poškození koronárních tepen mění i koncentrace sledovaných genetických a laboratorních ukazatelů, ev. zda je možné podle změny koncentrace těchto ukazatelů do jisté míry předpovědět rychlost progresu a rozsah aterosklerotického procesu.

V úvodu MUDr. Kincl stručně shrnul dosavadní znalosti o patogeneze a průběhu aterosklerotického procesu. Nastínil možný význam polymorfismů u výše uvedených sledovaných parametrů v „zánětlivé aterosklerotické kaskádě“ a jejich působení při vývoji aterosklerotických změn.

Vlastní práce je rozčleněna do pěti kapitol. První tři jsou věnovány polymorfismu sledovaných ukazatelů – eNOS, MMP-13 a CCL 11, další kapitola se zabývá vztahem mezi některými základními laboratorními parametry a akutními i chronickými formami ICHS. V poslední kapitole popisuje MUDr. Kincl vztah mezi dlouhodobými klinickými výsledky pacientů a jejich genovými polymorfismy sledovaných ukazatelů. Každá kapitola je vlastně samostatnou studií s výsledky, diskuzí a literaturou vztahující se k dané problematice.

Výsledky jsou přehledně dokumentovány v tabulkách a grafech. Je třeba zdůraznit, že se opírají o sběr dat z rozsáhlého souboru. Zejména bych chtěl vyzvednout poslední kapitulu

zabývající se vztahem mezi dlouhodobými klinickými výsledky a genovým polymorfismem sledovaných ukazatelů. Je velmi cenné, že jde o velký soubor 532 nemocných s dlouhou dobou sledování (průměrná doba 77 měsíců).

Diskuze odráží velmi dobrou znalost odborné literatury, výsledky jsou porovnány v širokých souvislostech a přitom jsou hodnoceny velmi střízlivě. Své výsledky autor publikoval ve významném odborném písemnictví, což dokládá kopiemi originálních článků

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Je všeobecně známo, že aktivita metaloproteináz obecně stoupá i u chronických zánětlivých onemocnění, např. chronických zánětlivých onemocnění pojivové tkáně, jako je revmatoidní artritida a jiné. Tato onemocnění mají také vyšší riziko incidence kardiovaskulárních chorob (u revmatoidní artritidy až čtyřnásobné). Byli ve sledovaných souborech i nemocní, mající v anamnéze podobná onemocnění?
2. Str. 20 - tab. 1. Prevalence hypertenze v naší populaci se pohybuje kolem 40 %, ve vyšších věkových skupinách až nad 50 %. Ve sledovaném souboru (souborech) se hypertenze vyskytuje nepoměrně častěji (78 %). Přitom výskyt ostatních rizikových faktorů (diabetes mellitus - DM, obezita) odpovídá prevalenci naší populace i prevalenci pacientů s ICHS. Čím si to autor vysvětluje?
3. Str. 26 - diskuze. Domnívám se, že nalezená významná závislost mezi 4a/b polymorfismem a ICHS v kombinaci s DM a obezitou potvrzuje jen známé zvýšené riziko koronárního postižení u nemocných s metabolickým syndromem (součástí je i centrální obezita a DM)? Navíc není uvedeno, o jaký typ obezity jde. Předpokládám, že téměř výhradně o centrální typ.
4. Autor prokázal, že nosičství T alely v rs640198 polymorfismu genu pro MMP-13 (studie 2.2.) bylo spojeno se závažností ICHS (rozsah postižení koronárních tepen a počet stenóz). Rovněž byla nalezena významná souvislost mezi počtem (GAAGGA)_n hexanukleotidových opakování a rozsahem ICHS (kapitola 2.3.) Domnívá se autor, že tyto ukazatele by mohly být screeningem v odhalování ohrožených jedinců, u nichž by se na základě pozitivitu zmíněného ukazatele mohla zahájit eliminace ostatních rizikových faktorů ICHS velmi časně, již v primární prevenci? Mohlo by se tak např. podstatně oddálit vznik závažného ischemického postižení, nebo dokonce zamezit jeho vzniku?
5. Kapitola 2.3. Domnívám se, že ne vždy je zcela jasné, jde-li o rizikové faktory (vztah hladiny eotaxinu, různých variant jeho genu a zánětlivého procesu v cévní stěně), nebo zda jde jen o marker zánětu. Rozhodně však studium takovýchto procesů, byť by se v budoucnu ukázaly coby screening jako nevhodné ukazatele pro klinickou praxi, přispívá často k hlubšímu pochopení patofyziologie nemoci.
6. Kapitola 2.4. Autor našel souvislosti mezi hodnotou fibrinogenu a kreatininu i u nemocných s nevýznamnou ICHS. Doporučuje je zařadit a tedy i sledovat jako všeobecné rizikové kardiovaskulární faktory?
7. Kapitola 2.5. Autor potvrdil významný vztah mezi alelou A v 67 G/A polymorfismu genu pro eotaxin a vyšší mortalitou u pacientů s ICHS, podobné souvislosti pozoroval

i u r-384A/G polymorfismu. Domnívá se autor, že by bylo přínosné oba ukazatele dlouhodobě sledovat i u pacientů se všeobecně známými rizikovými faktory kardiovaskulárního postižení a dosud neprokázaným kardiovaskulárním postižením? Jaké by byly ev. finanční náklady takového rutinního sledování?

Všechny uvedené připomínky jsou pochopitelně nepodstatné a v žádném případě nesnižují vysokou odbornou úroveň předložené studie. Práci považuji za velmi kvalitní a doporučuji proto její postoupení k obhajobě.

Závěr

Po prostudování habilitační práce MUDr. Vladimíra Kincla, Ph.D. mohu konstatovat, že řešil bezesporu aktuální téma. Předložil několik rozsáhlých studií, jejichž výsledky se opírají o vyšetření velkých souborů nemocných. Při sběru dat i jejich zpracování použil odpovídající, standardní statistické metody zpracování a hodnocení. Zejména bych chtěl zdůraznit vztah mezi dlouhodobými klinickými výsledky a genovým polymorfismem sledovaných ukazatelů vycházející z dlouhodobého sledování početného souboru nemocných. Stěžejní studie autor již publikoval ve významném odborném písemnictví, což dokládá kopiemi originálních článků

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

Brno dne 07. 06. 2019


.....
podpis