Oponentský posudek habilitační práce

„Genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie a jeho význam pro diagnostiku a terapii“

Autor: MUDr. Jiří Bonaventura, Ph.D.

Kardiologická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

Předkládaná habilitační práce MUDr. Jiřího Bonaventury, Ph.D. vychází z jeho dlouhodobé odborné profilace (stejně jako profilace jeho mateřské kliniky) na problematiku hypertrofické kardiomyopatie. Svým působení v této oblasti se postupem času stal jedním z vysoce respektovaných odborníků nejen v rámci ČR, ale díky (ale nejen) svému působení na špičkových světových pracovištích získal i mimořádný mezinárodní kredit.

Předkládaná dizertační práce na úvodních 32 stranách shrnuje některé poznatky týkající se dané problematiky, přičemž se nesnaží o extenzivní popis a opakování známých faktů, ale se zjevnou znalostí problematiky a nadhledem vybírá témata podstatná pro pochopení přínosu dále prezentovaných výsledků. Což tedy znamená, že hlavní důraz je položen na genetické kontexty této problematiky. Ať už se to týká role genetického vyšetření v diagnostice (včetně specifických populací), v rizikové stratifikaci, v odpovědi na léčbu i možného budoucího směřování terapeutických postupů. Současně dobře identifikuje mezery v současném poznání, které ale mohou mít zásadní dopady na samé chápání role genetiky u hypertrofické kardiomyopatie.
V další části habilitační práce ukazuje stěžejní výsledky ve svých publikacích, které doplňuje komentáři a dává je do kontextu s dalšími publikovanými studiemi. Věnuje se predikci výsledku molekulárně genetického vyšetření, což je nejen velmi praktické z medicínských, ale i ekonomických hledisek. Zjistil mimo jiné, že přes extenzivní počet testovaných genů zůstala výtěžnost vyšetření jen na 21 %. Současně komentuje rozdíly mezi populacemi s pozitivním a negativním genetickým nálezem. V řadě ohledů jde o unikátní zjištění. V další práci ukázal, že pozitivita genetického vyšetření nemá spojitost s výsledkem septální redukční terapie, což také dosud nebylo publikováno. Následující práce polemizuje s rozšířeným názorem, že pozitivita

genetického nálezu je spojena s horší prognózou nemocných s HCM. Na rozsáhlém souboru nemocných získaným ve spolupráci se špičkovým pracovištěm v USA prokázal, že jediným nezávislým prediktorem prognózy je věk v době stanovení diagnózy a že přítomnost či nepřítomnost patogenní mutace nemá vliv na osud nemocných. Další publikace se zabývá velmi zajímavou otázkou, zda je ve všech případech HCM dědičným onemocněním. Bylo prokázáno, že v určitém nízkém procentu rodin se genetickou vazbu nepodařilo potvrdit a současně, že tito nemocní mají podobnou prognózu jako nemocní s familiární formou onemocnění.
Habilitační práce je doplněna řadou grafů a tabulek, v nichž jsou shrnuty nejdůležitější výstupy zmíněných prací. Rozsáhlý a velmi reprezentativní výčet citovaných prací zahrnuje 149 publikací. Závěrečnou částí habilitační práce jsou fulltexty komentovaných vlastních prací v originální podobě.

Celkově lze habilitační práci označit za velmi hodnotný a pečlivě zpracovaný doklad přesvědčivě dokumentující autorovu detailní znalost dané problematiky a nesmírně cenné výsledky, kterých ve své klinické i vědecké práci dosáhl.

Krátké shrnutí posudku:
Předkládaná habilitační práce na 94 stranách textu shrnuje některé poznatky týkající se problematiky HCM se zaměřením na genetické aspekty tohoto onemocnění, což jsou oblasti, na které jsou komentované výsledky vlastních sdělení zaměřeny. Věnuje se roli genetiky v diagnostice (včetně specifických populací), v rizikové stratifikaci, v odpovědi na léčbu i u možného budoucího směřování terapeutických postupů. Současně dobře identifikuje mezery v současném poznání, které mohou mít zásadní dopady na samotné chápání role genetiky u hypertrofické kardiomyopatie.
V další části habilitační práce ukazuje stěžejní výsledky ze svých publikací, které doplňuje komentáři a dává je do kontextu s dalšími publikovanými pracemi.
Zaměření habilitační práce MUDr. Jiřího Bonaventury, Ph.D. reflektuje jeho dlouholetou odbornou profilaci na problematiku hypertrofické kardiomyopatie, kde je pokládán za jednoho z předních odborníků v České republice. V řadě oblastí má jeho přínos zkoumání této problematiky zřetelně mezinárodní rozměr a přináší prioritní výsledky. Celkově jde o cenný text, který přesvědčivě dokumentuje autorovu detailní znalost dané problematiky a cenné výsledky, kterých ve své klinické i vědecké práci dosáhl.

Dotazy:

1/ V minulosti se právě u HCM do praktického využití výsledků genetického vyšetření vkládaly velké naděje, které ale nebyly – jak ostatně ukazuje i tato práce – zcela naplněny. V čem vidíte příčiny a co by mohlo onou být klíčovou překážkou bránící používat výsledky genetického vyšetření např. v nefarmakologické léčbě podobně jako třeba u nemocných s DCM/NDLVC?

2/ Historicky byla u HCM udávána mnohem vyšší mortalita, než jakou jste pozoroval ve Vašich pracích Vy i další autoři. Jaké pro to máte vysvětlení?

Závěr: Habilitační práce MUDr. Jiřího Bonaventury, Ph.D. reflektuje jeho dlouhodobé odborné a vědecké zaměření na problematiku hypertrofické kardiomyopatie a přesvědčivě ukazuje jeho vynikající orientaci v tématu a prezentuje mimořádné výsledky, jichž v této oblasti se svými spolupracovníky dosáhl. Ty v řadě oblastí významným způsobem posunuly úroveň znalostí a ovlivnily postupy užívané klinické praxi.

Předkládaná habilitační práce „Genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie a jeho význam pro diagnostiku a terapii" splňuje standardní požadavky kladené na habilitační práci, a proto v případě úspěšné obhajoby doporučuji udělení titulu docent v oboru Vnitřní nemoci.

V Brně 27.1.2025

prof. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., FHFA
I.interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno

prof. MUDr. J. Krejčí, Ph.D.
přednosta I.IKAK