OPONENTSKÝ POSUDEK

na habilitační práci *MUDr. Jiřího Bonaventury, Ph.D.*, lékaře Kardiologické kliniky 2. LF UK a Motol v oboru vnitřní nemoci.

***MUDr. Jiří Bonaventura, Ph.D.* si zvolil pro habilitační práci téma: „Genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie a jeho význam pro diagnostiku a terapii."**

1. Zpracování habilitační práce

Předložená habilitační práce z oboru vnitřní nemoci je členěna do 2 základních částí. V prvé obecné části je komplexně rozebrána problematika etiologie, patofyziologie, diagnostiky a léčby hypertrofické kardiomyopatie (HKMP), s důrazem na genetické aspekty choroby (typy dědičnosti, možnosti genetické diagnostiky a klasifikace nalezených variant, vztah genotypu a genotypu aj.). Druhá část habilitační práce je věnována výsledkům originálních prací aspiranta, které se zabývaly molekulárně genetickým podkladem HKMP u pacientů v České republice a predikcí výsledku molekulárně genetického testování, dále vlivem genotypu HKMP na výsledky septální redukční terapie, konkrétně alkoholové septální ablace, vlivem genotypu na prognózu pacientů s HKMP, resp. i otázkou, zdali je HKMP vždy onemocněním familiárním, s autozomálně dominantním typem přenosu. Součástí druhé části habilitační práce jsou též přehledové články aspiranta, zabývající se rizikovou stratifikací u pediatrických pacientů s HKMP a obecným přehledem problematiky genetického vyšetření u HKMP.
Habilitační práce sestává celkově ze 162 stran textu včetně příloh a zahrnuje všechny požadované náležitosti. V práci je uvedeno 149 převážně recentních citací; příloha obsahuje originální i přehledné články aspiranta v plnotextové podobě.
Členění práce je přehledné, odpovídá standardu; orientace v textu je dobrá, práce je pro odborníka v oboru čtivá.

2. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma předložené práce je vysoce aktuální, protože se zabývá genetickým podkladem HKMP a jejím využitím v diagnostice i léčbě této choroby.
Hypertrofická kardiomyopatie je, jak správně uvádí dr. Bonaventura, v současnosti stále chápána jako jedno z nejčastějších geneticky podmíněných kardiovaskulárních onemocnění. Ve většině případů jde, nebo jsou předpokládány, mutace v genech kódující proteiny sarkoméry, s typicky autozomálně dominantním typem dědičnosti, ovšem s neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou. Méně často je obraz HKMP

podmíněn tzv. fenokopiemi, jako jsou např. Fabryho choroba, Pompeho choroba aj., které většinou vykazují jiný typ dědičnosti, obvykle vázaný na chromozóm X.

Autor velmi přesně v úvodní obecné části své habilitační práce rozebírá současný stav znalostí na poli HKMP, kdy se dominantně – kromě patofyziologie choroby, její diagnostiky zobrazovacími metodami a možnostem terapie – věnuje genetickému podkladu onemocnění a možnostem genetické diagnostiky včetně možností a limitací tzv. sekvenování nové generace, ne vždy jednoduché problematice hodnocení nalezených variant a v neposlední řadě i vztahu genotypu a fenotypu u postižených jedinců.

3. Sledované cíle habilitační práce

Cíle 4 původních prací aspiranta, které tvoří vlastní jádro habilitační práce, jsou originální, aktuální, a snaží se nalézt odpovědi na dosud nezodpovězené otázky v daných oblastech.

Za cíle svého bádání si autor se spolupracovníky zvolili:

1) zhodnotit molekulárně genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie u nemocných s HKMP v České republice a posoudit využití tzv. Mayo skóre v predikci výsledku molekulárně genetického vyšetření;
2) posoudit vliv genotypu na výsledek intervenční léčby obstruktivní formy HKMP, konkrétně na efekt alkoholové septální ablace;
3) analyzovat vztah genotypu ke klinickému průběhu choroby u pacientů s HKMP;
4) posoudit, zdali HKMP vždy představuje familiární a dědičné onemocnění.

Na tomto místě je nutné zdůraznit, že poslední dvě uvedené práce aspiranta vznikly ve spolupráci s jedním z vedoucích vědeckých pracovišť v oblasti HKMP, Lahey Hospital and Medical Center v Burlingtonu, Massachusetts, USA.

4. Metodika a výsledky disertační práce, význam pro praxi

Metodika všech původních prací a zpracování výsledků jsou adekvátní, jasné a přehledné.

V prvé práci aspirant se spolupracovníky prokázal 21 % diagnostickou výtěžnost molekulárně genetického testování využívajícího techniky sekvenování nové generace u dosud největší zkoumané kohorty nemocných s HKMP v České republice, kdy většina mutací byla nalezena v genech MYBPC3 a MYH7. Geneticky pozitivní pacienti byly významně mladší, méně často trpěli arteriální hypertenzi a byla u nich častější rodinná anamnéza HKMP; tito jedinci též častěji vykazovali při echokardiografickém vyšetření tzv. reversní typ hypertrofie septa komor. Velmi významným zjištěním pro

klinickou praxi je potvrzení prediktivní hodnoty tzv. Mayo skóre, obsahujícího základní klinické a echokardiografické parametry hodnocené u nemocných s HKMP, pro diagnostickou výtěžnost molekulárně genetického vyšetření. Využití tohoto jednoduchého skóre umožňuje selektovat nemocné s předpokladem vysoké pravděpodobnosti pozitivního výsledku genetického testování a zamezit tak nemalému množství negativních, a především nejasných výsledků a nadužívání metody sekvenování nové generace v běžné klinické praxi.

Výsledky druhé původní práce aspiranta jednoznačně dokumentují, že alkoholová septální ablace je stejně efektivní u geneticky pozitivních i negativních nemocných s obstruktivní formou HKMP, a to i při těžším fenotypickém postižení prvých z nich. Neméně důležitým poznatkem je též identické a příznivé dlouhodobé přežívání geneticky pozitivních a negativních jedinců s obstruktivní formou HKMP po prodělané invazivní proceduře. V klinické praxi proto není nutné zohledňovat přítomnost výsledku molekulárně genetického vyšetření u nemocných s obstruktivní HKMP při zvažování indikace alkoholové septální ablace.

Třetí originální práce, provedená na jedné z dosud celosvětově největších publikovaných kohort nemocných s HKMP, ukázala, že genotyp postiženého jedince, konkrétně průkaz patogenní varianty nebo její absence, není prediktorem klinického průběhu onemocnění, a to včetně mortality ze všech příčin, rizika náhlého úmrtí a rizika progrese srdečního selhání. Tyto poznatky jsou pro klinický management pacientů s HKMP zcela zásadní a podtrhují nutnost pečlivého sledování a volby adekvátní léčby u těchto nemocných bez ohledu na jejich genetický status.

Čtvrtá původní práce, vycházející z dat u pacientů sledovaných v Lahey Hospital and Medical Center, přináší zcela novátorský pohled na etiopatogenezi HKMP. Její výsledky totiž naznačují, že HKMP nemusí být vždy familiárním, resp. dědičným onemocněním. Jedná se vpravdě o revoluční myšlenku, která naznačuje daleko komplexnější etiologické a patofyziologické pozadí choroby. Výsledky práce budou bezpochyby podkladem dalšího celosvětového intenzivního výzkumu v této oblasti, neboť jejich potvrzení by znamenalo změnu dosavadního paradigmatu HKMP jako monogenně dědičného onemocnění.

5. Připomínky a dotazy

Předloženou habilitační práci považuji za velmi zdařilou a založenou, jak již uvedeno, na řadě originálních zjištění s naprosto jasným přesahem do klinické praxe, resp. implikujících cíle budoucího výzkumu v oblasti HKMP.

Aspirantovi si dovoluji vytknout zcela ojedinělé chyby v gramatice, a především nejednotnost užívaného jazyka – čeština a angličtina – v tabulkách, resp. obrazové

dokumentaci a schématech. Habilitační práce je psána v českém jazyce, a proto se domnívám, že této jazyk měl být použit i v uvedené dokumentaci.

Na aspiranta mám tyto dotazy:

1) Na základě výsledků Vaší práce potvrzující prediktivní hodnotu tzv. Mayo skóre pro výsledky molekulárně genetické analýzy u nemocných s HKMP – používáte toto skóre v klinické v indikaci genetického testování u Vašich pacientů?
2) V současnosti máme k dispozici i novou možnost farmakologické léčby obstruktivní formy HKMP inhibitory srdečního myozinu, jejichž jedním z hlavních mechanismů účinku je ovlivnění předpokládané hyperkontraktility myokardu levé komory , která pravděpodobně souvisí s genetickým podkladem choroby. Domníváte se, že bude v budoucnu léčba těmito léky stratifikována dle genotypu pacienta?

6. Závěr

Závěrem lze konstatovat, že předložená habilitační práce se zabývá aktuálním tématem v oblasti kardiovaskulárních onemocnění, splnila vytčené sledované cíle a aspirant jasně prokázal své hluboké znalosti v dané problematice.

Též konstatuji, že jsem byl seznámen s Vyjádřením k výsledku kontroly originality habilitační práce ze dne 14.2.2025, které vypracoval předseda habilitační komise prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D. FESC FEFIM MHA, v němž je potvrzena původnost předložené habilitační práce.

Pan MUDr. Jiří Bonaventura, Ph.D. opakovaně publikoval výsledky své práce v prestižních zahraničních impaktovaných časopisech a prezentoval je na našich i zahraničních odborných fórech, kde vzbudily zasloužený ohlas.

Habilitační práce MUDr. Jiřího Bonaventury, Ph.D. „Genetický podklad hypertrofické kardiomyopatie a jeho význam pro diagnostiku a terapii." splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru vnitřního lékařství, proto na základě výše uvedeného doporučuji habilitační práci k obhajobě ve smyslu § 72 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Praze dne 18. února 2025

prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D.
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
Tel: +420224962634
Fax: + 4202 24912154
e-mail: tpalec@lf1.cuni.c