



Albertov 4, 128 00 Praha 2, Česká republika

Tel.: + 420 224 968 141, + 420 224 968 141 ; Fax: + 420 224 918 666

Oponentský posudek

MUTAČNÍ SCREENING U FAMILIÁRNÍCH KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Disertační práce

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Doktorský studijní program „Antropologie a genetika člověka“

RNDr. Pavel Čapek

Školící pracoviště: Katedra antropologie a genetiky člověka,

Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc

Téma disertační práce

Disertační práce RNDr. Pavla Čapka řeší významnou kardiologickou problematiku použitím molekulárně-biologických technik a metod klinické biochemie. Velká skupina kardiomyopatií je důležitým zdravotnickým i sociálním problémem. Kardiomyopatie (KMP) jsou obecně definovány jako ta onemocnění srdce, kdy srdeční sval je strukturálně i funkčně abnormální a není přítomno postižení koronárních tepen, není přítomna hypertenze, postižení chlopní či vrozená srdeční abnormalita. KMP se morfologicko-funkčně dělí do dvou klinických fenotypů, na hypertrofickou a dilatační KMP. Hypertrofická KMP je nejčastější přičinou náhlého úmrtí u mladých jedinců, často vrcholových sportovců. Řešení problematiky vyžadovalo nejen píli, dokonalé zvládnutí baterie molekulárně biologických a strukturálně biologických přístupů a systematicnost doktoranda, ale i kvalitní laboratorní zázemí a bez pochyby návaznost na pečlivá pozorování školitele a řady dalších laboratorních i klinických spolupracovníků.

Zpracování práce

Po stránce obsahové i formální má předložená disertační práce RNDr. Pavla Čapka úroveň, která splňuje kritéria kladená na PhD disertace. Je psána v českém jazyce, velmi úsporným stylem v hustém rádkování, přesto je přehledná. Celkový rozsah předkládané práce je 74 stran, 37 stran představuje vlastní práce s 68 literárními odkazy. Dalších 37 stran představují vlastní publikace autora, které jsou podkladem předkládané disertační práce.

Pomineme-li poděkování, seznam zkratek a abstrakta, je práce logicky členěna do šesti oddílů. Úvod do problematiky na deseti stranách uvádí do problematiky genetiky i kliniky PMP. Za rozšířený úvod lze považovat i přehledový článek v Časopise lékařů českých, který je součástí disertace. Zde je třeba vyzvednout, že Dr. Čapek publikuje i ve významném českém neimpaktovaném klinickém periodiku, anglicky a že tento přehledový článek byl komentován významným českým kardiologem. Články autora publikované v časopisech s IF mají samozřejmě odpovídající úvod, metodologii, výsledky i diskusi, proto si mohl Dr. Čapek dovolit odpovídající oddíly disertace zkrátit na

minimum. Čtyři cíle studie jsou jasně definovány a byly jednoznačně splněny s publikovanými originálními výsledky. Oddíl metodologický ukazuje, že autor dobře zná metodické přístupy, které v práci používal. Výsledky, které přímo souvisejí s předloženou prací byly dosud publikovány ve třech článcích v časopisech oboru s IF (s recenzním řízením), celkem IF= 4,487 (*Methods Inf Med 2006, Physiol. Res. 2009; Croat. Med. J.*) a jedné krátké zprávě o nálezu mutace (*Hum. Genetics, IF = 4,331*). Každé prezentované sdělení je osobitým přínosem v širší oblasti studia hypertrofických KMP. Aktuálnost řešené problematiky podtrhuje i skutečnost, že problematika byla řešena i v rámci několika grantových projektů.

Komentář:

Předložená disertace vyústila do tří publikací, které byly otištěny v časopisech s IF, kde byly podrobeny recensnímu řízení, uzavíram proto, že nemám žádné podstatné výtky k textu předkládané disertace. Následující dotazy mají obecnější charakter, nicméně jsou v přímém vztahu k předložené práci.

a) Jeden z důležitých závěrů předložené disertace je, že v české populaci nemocných s hypertrofickou KMP je nález mutací v genu TNNT2 velmi nízký. Ke stejnemu závěru nezávisle dospěla Jáchymová se spolupracovníky ve své, v letošním roce publikované studii (*Physiol. Res. 61: 169-175, 2012*). Doporučuji v rámci obhajoby porovnat výsledky obou studií.

b) Mohl byste na základě svých zkušeností se strukturálním modelováním spekulovat o možném strukturálně-funkčním dopadu dvou patognomických mutací nalezených ve výše uvedené práci (p.R92W v exonu 8 a A172S v exonu 10 genu TNNT2) u českých nemocných s KMP. Určitě by toto bylo podrobně v předložené disertaci diskutováno, kdyby práce Jachymové nevyšla v době odevzdání předkládané disertace.

c) V současné době jen málo prací vzniká bez spolupráce několika pracovišť a řady autorů. Ne jinak tomu bylo i při vzniku práce publikované ve *Physiol. Res.* (Svobodová et al., 2009). Mohl byste blíže specifikovat svoji roli při přípravě této práce.

d) V každé předložené publikované práci je uváděn počet a přesná diagnóza sledovaných nemocných. Můžete doplnit v rámci obhajoby se kterým klinickým pracovištěm jste spolupracoval a který/kterí z kliniků byli odpovědní za diagnózu a sledování nemocných. Jasné je to v práci, publikované v časopise *Physiol. Res. 2009*.

Závěr:

Disertační práce RNDr. Pavla Čapka přináší originální poznatky v českém a z části i v mezinárodním kontextu.

V předložené disertační práci RNDr. Pavel Čapek prokázal předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji proto oborové radě doktorského studijního programu „Antropologie a genetika člověka“ práci přjmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.

A. Baxová

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,
Ústav biologie a lékařské genetiky
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

V Praze dne 28. srpna 2012.