

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Petra Hájka:
Využití komplexu PAPP-A/proMBP v časně diagnostice a prevenci různých
typů ischemické choroby srdeční a zdokonalení léčebně preventivní péče o
rizikové pacienty a jejich rodiny

Tématem disertační práce je plazmatický protein A spojený s těhotenstvím (PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A) u pacientů s akutním koronárním syndromem. Práce řeší aktuální téma - i když sám název udává „těhotenský“, práce z posledních více než 10 let ukazují na jeho význam také mimo těhotenství, především u pacientů s akutním koronárním syndromem a u pacientů s onemocněním ledvin. Práce má celkem 86 stran (62 stran vlastního textu, reference a přílohy – seznam prací autora). V úvodu autor krátce pojednává o úskalích zavádění nové metody do klinické praxe, významu diagnostických testů v akutní kardiologii a podrobněji se věnuje PAPP-A. Je prezentována jeho základní charakteristika a pojednáno o PAPP-A jako markeru akutního koronárního syndromu včetně patofyziologických souvislostí, PAPP-A jako markeru aterosklerózy, PAPP-A jako markeru prognózy a stručně také o významu toho proteinu u renálních onemocnění a jeho vztahu k dalším biomarkerům. V další části specifikuje hypotézu a cíle práce, jimiž je ověření možnosti využít pro stanovení PAPP-A systém Kryptor, studovat vliv katetrizace, periprocedurálních komplikací a standardně podávané farmakoterapie na hladinu PAPP-A a určení nezávislého příspěvku PAPP-A ke stanovení správné diagnózy akutního koronárního syndromu. V metodické části je charakterizován soubor pacientů, definována diagnóza a soubory nemocných pro jednotlivé studie (celkem cca 350 jedinců), laboratorní analýzy (především stanovení PAPP-A) a podrobně popsáno statistické zpracování. Další část tvoří výsledky a v následné diskusi jsou pak konfrontovány se současným stavem poznání. V práci je odkazováno na 78 citací, 20 z nich z posledních 5 let, 6 z nich je z poslední doby (2010-2012). Práce je po formální stránce přehledně zpracována, charakteristika souborů a výsledky studií jsou shrnuty v tabulkách či dokumentovány v grafech.

Hlavní výsledky jsou následující:

- PAPP-A u akutního koronárního syndromu je možno stanovovat metodou TRACE (time resolved amplified cryptate emission) na analyzátoru Kryptor.
- Pro posouzení hodnoty PAPP-A je třeba odebrat vzorek před podáním heparinu nebo nejméně 12 hod od aplikace heparinu.

- PAPP-A je nezávislý marker akutního koronárního syndromu s vysokou pozitivní prediktivní hodnotou. Diagnostický význam PAPP-A nepřevyšuje význam troponinu I, ale u nemocných bez ST elevací přispívá k určení správné diagnózy.

Tyto výsledky jsou velmi cenné vzhledem k používání různých metodik s různou specifitou. Test navíc ukazuje, že metoda běžně užívaná pro screening těhotných v 1. trimestru gravidity je dostatečně citlivá i pro měření minimálně 100x nižších koncentrací u akutního koronárního syndromu. Práce přesně dokumentuje vliv heparinu a jasně ukazuje, kdy je možné odebrat vzorek, aby výsledek nebyl heparinem ovlivněn. To je velmi důležité i pro další využití PAPP-A, protože dřívější studie tuto problematiku většinou neřešily, a výsledky tak mohly být předchozím podáním heparinu zkresleny. Práce potvrzuje význam PAPP-A u akutního koronárního syndromu za jasně definovaných klinických i preanalytických podmínek.

Výsledky byly publikovány jako 3 původní práce v časopisech s impakt faktorem (J Tromb Trombolysis IF 1,5, Arch Med Sci IF 1,2 a Physiol Res IF 1,6). Dr. Hájek dále publikoval Readers' Comment v Am J Cardiol a jednu českou práci vztahující se k tématu. Ve všech těchto pracích je Dr. Hájek uveden jako 1. autor. Kromě toho je Dr. Hájek autorem či spoluautorem řady dalších publikací v domácích i zahraničních časopisech.

Připomínky a dotazy:

- Charakteristika PAPP-A a jeho významu by mohla být trochu podrobnější, také by mohlo být citováno více prací z poslední doby.
- Byl kromě diagnostického významu též prognostický význam hladin PAPP-A v době diagnózy akutního koronárního syndromu?

MUDr. Hájek prokázal schopnost samostatné vědecké práce, což podporují provedené klinické studie, kritické zhodnocení výsledků a publikace. Doporučuji proto, aby předložená disertační práce byla postoupena k obhajobě a aby studentovi byl udělen titul Ph.D.

V Praze 4.2.2013

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1.LF UK a VFN Praha