

**Autor:** MUDr. Petr Hájek (FN Motol Praha, Kardiologická klinika)

**Název práce: 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**

Disertační práce je soustředěna na aktuální problém hledání vhodného nového markeru pro akutní koronární syndrom (AKS). Hledání vhodného markeru je v oblasti kardiologie a klinické biochemie závažným problémem již půl století a k akceleraci počtu nových potencionálních markerů došlo zejména v posledních dvou dekádách. Autor práce zvolil velmi recentně studovaný marker - pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A/proMBP).

V úvodu práce kandidát dobře definuje obecně význam markeru pro diagnostiku onemocnění včetně senzitivity a specifity vyšetření těchto markerů. Uvádí historický příběh objevu PAPP-A, jeho význam v průběhu těhotenství a první publikované práce, které zjišťují, že tato molekula může být vhodným markerem pro AKS a event. další rizikové faktory akcelerující proces aterogeneze. Podrobně popisuje, jak pozitivní nálezy významně zvýšených koncentrací tohoto proteinu u pacientů s prokázaným AKS, tak negativní nálezy publikované v několika posledních letech. Rozebírá vztah dalších běžně užívaných biologických markerů AKS ke změnám koncentrace vlastní sledované molekuly, zejména vztah ke změnám koncentrací nejčastěji používaných markerů, a to C-reaktivního proteinu (CRP) a troponinu<sup>1</sup>. Literární přehled je vyčerpávající a přehledně psaný.

Ve vlastní výsledkové části autor definuje celou řadu skupin pacientů, kteří jsou sledováni a to jak pro zajištění vlastního metodického zázemí projektu, tak pro srovnání pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris, akutním koronárním syndromem (a to jak STEMI, tak non-STEMI) a adekvátních kontrol. Další definované skupiny pacientů jsou sledovány s ohledem na použití terapie heparinem v předhospitalizační fázi.

V metodické kapitole autor dokumentuje, že laboratorní zařízení původně užívané ke sledování koncentrace tohoto specifického proteinu v průběhu gravidity lze použít i pro stanovení v oblasti řádově nižších koncentrací u pacientů kontrolních a s AKS.

K analýze diagnostického významu PAPP-A bylo v předložené práci celkem vyšetřeno 51 kontrolních pacientů a 110 pacientů s ICHS.. Koncentrace specifického markeru se u těchto dvou skupin nelišily, a proto část analýz výsledků byla provedena tak, že tyto soubory byly spojeny a porovnány s podskupinami pacientů s nestabilní anginou pectoris, AKS (celkový počet 121), rozdělených na

podskupiny STEMI a non-STEMI. Přes rychlejší nástup vzrůstu koncentrací PAPP-A v porovnání se standardním markerem troponinem<sup>1</sup> autor neprokázal, že podskupina STEMI je rozdílná od podskupiny non-STEMI a to jak v hodnotě prosté koncentrace, tak v hodnotě plochy pod křivkou koncentrací stanovených v časovém průběhu. Při porovnání kontrolního souboru s pacienty s nestabilní anginou pectoris, non-STEMI a STEMI podskupinami s akutním koronárním syndromem, autor prokázal postupný nárůst průměrné koncentrace v tomto pořadí s vysoce významným stupněm statistické významnosti. Rovněž v porovnání vzestupu troponinu<sup>1</sup> nevyšel nově studovaný marker výrazně hůře. Tyto nálezy naznačují, že použití nového markeru k časně diagnóze AKS je nadějně, zejména vzhledem k jeho rychlejšímu nástupu růstu koncentrace v porovnání s troponinem<sup>1</sup> a tedy logicky též s CRP.

V další části práce ale autor ukázal, že vzestup koncentrace PAPP-A je ovlivněn podáním heparinu a to jak v závislosti na čase podání heparinu po nástupu anginální bolesti, tak ve vztahu k podané dávce. Vzhledem k tomu, že je heparin běžnou součástí prehospitalizační terapie, jeví se skutečné použití nového markeru poměrně málo pravděpodobné.

Výsledky práce jsou velmi dobře zpracovány a dokumentovány v přehledných tabulkách. Jsou dobře a kriticky interpretovány. Za jedinou chybu práce považuji, že vhodnost použití přístroje Kryptor pro sledování řádově nižších koncentrací než v původním užití v prenatalní diagnostice by měla být přesněji dokumentována. Vzhledem k řádově nižším koncentracím než je přístroj původně konstruován, by měl autor doložit např. přesnost a reprodukovatelnost opakovaných měření v nižších koncentracích.

Závěrem konstatuji, že jak literární přehled, tak prezentace a interpretace vlastních výsledků splňují nepochybně požadavky kladené na disertační postgraduální práci a doporučuji práci k přijetí.

Na autora disertace mám jednu otázku: autor vysvětluje na molekulární úrovni vliv heparinu na vzrůst intravazální koncentrace PAPP-A kompeticí heparinu a příslušného markeru s receptory povrchové celulózní membrány. Jak lze ale tímto mechanismem vysvětlit vzestup koncentrací PAPP-A i u kontrolních pacientů, kde se výrazné uvolňování markeru nedá předpokládat??