



Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Tel: 2 24967173; Fax: 2 2496 8141

---

Oponentský posudok

**MOLECULAR BASIS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION:  
ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE AND HEME OXYGENASE  
1 GENETIC VARIATIONS**

Dizertační práce

***MUDr. Aleš Král***

*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta*

***Školitel: Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.***

*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,*

*Klinika dětského a dorostového lékařství*

***Školitel konzultant: Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.***

*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,*

*II. interní klinika kardiologie a angiologie*

### Téma dizertačnej práce

Dizertačná práca MUDr. Aleše Krále rieši dôležitú problematiku tvorby plyných signálnych molekúl a jej genetickú kontrolu. Dizertácia sa zameriava na štúdium úlohy endoteliálnej syntázy oxidu dusnatého a hem oxygenázy -1 v endoteliálnej dysfunkcii a ateroskleróze. Tieto ochorenia predstavujú významný zdravotnícky a sociálny problém. Riešenie problematiky vyžadovalo vytrvalosť, systematickosť a usilovnosť dizertanta, kvalitné laboratórne zázemie i návaznosť na problematiku riešenú na pracoviskách školiteľa a školiteľa konzultanta. MUDr. Aleš Král sa tejto role zhostil vynikajúcim spôsobom.

### Spracovanie dizertačnej práce

Po obsahovej aj formálnej stránke má predložená dizertačná práca MUDr. Aleše Krále vynikajúcu úroveň. Práca má rozsah 136 strán a logicky je členená do deviatich kapitol. Práca je prehľadná, dobre dokumentovaná a písaná anglicky. Literárne odkazy obsahujú 293 položiek. Základom dizertačnej práce sú tri zdelenia, dve publikované práce a jedno zdelenie pripravené k zaslaní do odborného časopisu. Úvod do problematiky je spracovaný veľmi detailne, prehľadne a zároveň úšporne. Je zrejmé, že MUDr. Aleš Král problematike veľmi dobre rozumie a bol schopný ju obsiahnuť v plnej šírke a komplexite. Ciele práce sú jasne definované, použité metodické prístupy a študované súbory sú dobre popísané a zámer práce je čitateľovi naprosto jasný. Ciele sa podať dizertantovi bez zbytku naplniť.

### Výsledky

Práca prináša originálne výsledky, ktoré sú spojené so štúdiom genetických polymorfizmov v genoch pre endoteliálnu syntázu oxidu dusnatého a hem oxygenázu-1. Boli študované genetické determinanty endoteliálnej dysfunkcie a aterosklerózy pomocou hodnotenia polymorfizmu G894T v géne pre endoteliálnu syntázu oxidu dusnatého a polymorfizmu (GT)<sub>n</sub> v promotore genu pre hem oxygenázu-1 na rozsah a rizikový profil koronárnej aterosklerózy v priebehu hypolipidemickej liečby. Rizikový polymorfizmus v promotore genu pre hem oxygenázu-1 koreloval pozitívne s rozsahom koronárnej aterosklerózy a s rizikovými charakteristikami koronárnych plátov. Výsledky boli publikované v časopisoch s IF a podliehali recenznému riadeniu. Doteraz nepublikované zdelenie ukazuje výsledky systematického hľadania genetických variant v exonoch 25 a 26 genu pre endoteliálnu syntázu oxidu dusnatého. Nemám žiadne výhrady k publikovaným zdeleniam, k jednej z publikovaných prací sa vzťahuje moj dotaz.

**Komentár, dotazy:**

- 1) Jako genetička vysoko oceňujem dizertantov metodický prístup systémového hľadania zmien v exónoch 25 a 26 v géne pre endoteliálnu syntázu oxidu dusnatého. Tieto časti génu kódujú C-terminálnu časť proteínu, ktorá sa výrazne líši svojou dĺžkou od ďalších dvoch izoform, neuronálnej a makrofágovej. V prípade, že by bola zistená dedičná zmena v tejto časti génu s odrazom v amniokyselinovej zmene v proteíne, aký fenotyp by ste očakával?
- 2) Je pre mňa prekvapujúce zistenie, akým spôsobom a s vysokou štatistickou významnosťou zasahuje polymorfizmus v géne pre hem oxygenázu- 1 do zloženia aterosklerotického plátu. V tomto géne sú ešte dva pomerne rozšírené polymorfizmy. Venoval ste pozornosť aj týmto dvom polymorfizmom?

**Záver:**

Dizertačná práca MUDr. Aleše Krále prináša originálne poznatky v českom aj medzinárodnom kontexte s jednoznačnou klinickou aplikáciou.

V predloženej dizertačnej práci MUDr. Aleš Král prekázal predpoklad k samostatnej tvorivej vedeckej práci.

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie titulu „PhD“ za menom.

V Prahe, 15.5. 2015

Doc. MUDr. Alice Baxová, CSc,

Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN