



Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Pavla Votýpky

## Molekulárně genetická diagnostika dědičných kardiovaskulárních onemocnění

Mgr. Pavel Votýpka se ve své disertační práci zabývá genetickými příčinami kardiovaskulárních onemocnění. Věnuje se genetice různých druhů kardiovaskulárních onemocnění, kdy hlavní oblastí jeho zájmu v kontextu disertační práce je náhlá srdeční zástava. Ve své hlavní publikaci, kde je prvním autorem, se zabývá hledáním genetické příčiny onemocnění srdce u 100 pacientů s náhlým úmrtím. U 22 % z nich se podařilo najít kauzální genetickou změnu. Zjištěné nálezy vedly k prediktivnímu testování rodinných příslušníků pacientů a zajištění patřičné preventivní kardiologické péče. V obdobném procentu (20 %) se podařilo najít příčinu náhlé srdeční zástavy v pilotní studii u 100 pacientů, kteří ataku přežili.

V dalších dvou studiích se autor s dalšími kolegy zabývají genetikou hypertrofické kardiomyopatie v korelaci s klinickými parametry včetně léčby. Další oblastí zájmu autora je genetika aortálních syndromů a systémových onemocnění pojiva, kde autor s dalšími kolegy publikovali práce, kde sledují korelaci genetických nálezů s fenotypem.

Dizertační práce je koncipována tak, že po přehledném úvodu do problematiky následují autorem publikované práce se stručným komentářem. Zjištěné skutečnosti autor zpracoval jako první autor do jedné publikace s impakt faktorem 2,1. Dále svou práci publikoval jako spoluautor v dalších šesti zahraničních publikacích s impakt faktorem a ve třech publikacích v českých časopisech, z nich ve dvou případech se jedná o přehledové publikace charakteru doporučení ke kardiogenetické péči o pacienty s hypertrofickou kardiomyopatií a obecně v kardiologii.

Autor si zvolil velmi aktuální téma. Náhlá kardiální selhání z genetické příčiny jsou závažným medicínským problémem s vysokým rizikem úmrtí pacientů často v mladém věku. Zjištění, k nimž autor dospěl, jsou významná s velkým praktickým dopadem a možností širšího využití v klinické praxi. Práce provedená Mgr. Votýpkou a jeho kolegy vedla k významnému posunu v péči o pacienty s geneticky podmíněnými kardiovaskulárními onemocněními v České republice. Autor svou prací jednoznačně splnil sledovaný cíl.

Autor využil při své práci širokého spektra molekulárně genetických metod. Základem byly moderní molekulárně genetické metody na bázi sekvenování nové generace, a to sekvenování

panelu 229, popř. 100 genů pro kardiovaskulární onemocnění a také celoexomové sekvenování. Dále využil také metody Sangerova sekvenování, MLPA (z angl. „Multiplex ligation-dependent probe amplification“) a QFPCR (z angl. „quantitative fluorescent polymerase chain reaction“). Metody zpracování práce jsou na vysoké úrovni, přehledně a exaktně dokumentované. Po formální stránce nemám k práci výhrady.

K dizertační práci mám následující otázky a připomínky:

1. V komentáři k publikaci Votýpka et al. (2023): Post-mortem genetic testing in sudden cardiac death and genetic screening of relatives at risk: lessons learned from a Czech pilot multidisciplinary study (kapitola 4.1) uvádíte, že jste testovali pacienty zemřelé ve věku pod 40 let, nicméně v publikaci je cca čtvrtina pacientů ve věku nad 40 let.
2. Bylo by možné najít korelaci mezi patogenními variantami v konkrétních genech, popř. charakterem patogenní varianty (ve smyslu ztrátové, sestřihové, missense) a tím, kdy pacient náhlým úmrtím zemřel, zda ve spánku, při běžné činnosti nebo fyzické zátěži?
3. Bylo by možné najít korelaci mezi patogenními variantami v konkrétních genech, popř. charakterem patogenní varianty a tím, v jakém věku pacient zemřel?
4. Jsou patrné rozdíly v zastoupení genů ve skupině zemřelých pacientů s náhlou srdeční zástavou a těch přeživších. Např. v genu *PKP2* nebyla zjištěna žádná patogenní varianta ve skupině zemřelých pacientů. Také v genu *SCN5A* byla ve skupině zemřelých pacientů zjištěna patogenní varianta pouze 1x, zatímco u přeživších 4x. Naopak gen *TTN* je u zemřelých zastoupen častěji. Mohl byste tyto, popř. další rozdíly komentovat? Myslíte si, že povaha genetického nálezu může předurčovat výši pravděpodobnosti, zda pacient náhlou srdeční zástavu přežije či nikoli? U kardiomyopatií jste takovou korelaci neprokázali, ale mohla by být u arytmií?

### **Závěr:**

Autor splnil stanovený cíl, zvolil si velmi aktuální a důležité téma, prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a jeho práce splňuje požadavky potřebné k disertaci v oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie. Předložená práce přináší nové poznatky v dané problematice, je velmi kvalitně zpracována a její poznatky lze aktuálně prakticky využít

v klinické praxi. Doporučuji proto, aby disertační práce byla předložena k obhajobě a stala se podkladem pro udělení titulu „Ph.D.“.



V Ostravě dne 16. 8. 2024

Doc. MUDr. Pavlína Plevová, Ph. D.