

Posudek disertační práce Mgr. Pavla Votýpka: „Molekulárně genetická diagnostika dědičných kardiovaskulárních onemocnění“

2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Školitel: MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Milan Macek Jr., DrSc., MHA

Cílem disertační práce Mgr. Pavla Votýpka byla identifikace kauzálních variant genů nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění s mendelovskou dědičností, a to za využití moderní diagnostické metody, masivně paralelního sekvenování, bioinformatické analýzy výsledků a zároveň multioborového přístupu k této problematice. Jedná se o aktuální téma v souvislosti se zásadním podílem kardiovaskulárních onemocnění na celkové mortalitě nejen v České republice a využití nejmodernějších diagnostických přístupů ve prospěch pacienta a jeho příbuzných.

Předkládaná disertační práce je pojata formou komentovaného shrnutí publikovaných prací autora. Práce obsahuje obecný úvod, který je aktuálním pohledem na studovanou problematiku, dále obsahuje cíle práce a diskuzi k získaným výsledkům opírající se o příložené původní články autora, které jsou vloženy k jednotlivým komentářům.

Disertační práce má 157 stran včetně 9 článků v plném znění a 1 metodického doporučení pracovní skupiny, vše týkající se tématu dizertační práce. Mgr. Votýpka je prvním autorem u jednoho výsledkového článku v časopise s IF, jedenkrát posledním autorem case reportu v časopise s IF a dále spoluautorem 5 článků v časopisech s IF. Disertační práce odkazuje na 50 citací.

Tři cíle disertační práce jsou ve vztahu k identifikaci kauzálních variant a vztahu mezi genotypem a fenotypem u příslušných dědičných onemocnění, dva cíle jsou metodické.

Pozitiva disertační práce

Stanovené cíle Mgr. Pavla Votýpka splnil. Z dosažených výsledků vidím jako nejhodnotnější identifikaci genů s kauzální variantou ve vztahu k náhlé srdeční smrti (SCD) u 22 probandů a následující identifikaci těchto kauzálních variant u 88 asymptomatických příbuzných. Stejně tak je hodnotná identifikace genů s kauzální variantou ve vztahu k srdeční zástavě (SCA) u 20 pacientů, kteří tuto událost přežili. Identifikace kauzálních variant je nápomocná při stanovení diagnózy u arytmogenní kardiomyopatie, jejíž morfologické projevy jsou pod rozlišovací schopnost zobrazovacích metod.

Z dalších výsledků identifikujících kauzální varianty genů LOX a JAG1 je zásadní identifikace vzácných variant u pacientů s hereditárním aneurysmatem a disekcí thorakální aorty (TAAD).

Neméně významný je přínos zavedení metodických postupů přímo použitelných v klinické praxi, zavedení celoexomového sekvenování s vyšším záchytem kauzálních genetických variant (oproti panelu „kardiogenů“), podíl na formulování doporučení pracovní skupiny kardiogenetiky a podíl na nastavení multidisciplinární spolupráce v rámci genetického vyšetření pacientů s předpokládanými hereditárními kardiovaskulárními onemocněními.

Za předloženými výsledky stojí velké množství práce, které bylo přetaveno do publikovaných článků a využito k pomoci konkrétním pacientům.

Připomínky

K disertační práci mám jednu metodickou připomínku a několik k formálnímu zpracování. V části 4. Výsledky, diskuse autor uvádí: „V rámci laboratorní diagnostiky se ukázalo jako velmi nevhodné

použití biologického materiálu získaného z parafinových bločků (FFPE).“ Zde myslím by byla velice nápomocná širší optimalizace procesu deparafinace a výběru izolační soupravy. Je pravda že Mgr. Votýpka následně uvádí, že k uvedenému problému se v současnosti vrací.

Cíle práce by měly být zřetelněji formulovány. Formulace: 5/ Podílet se na zavedení celoexomového sekvenování pro účely rutinního testování..... není vhodná. Zdrojování obrázků použitých v práci by mělo být jednotné, některé obrázky by bylo vhodné graficky upravit pro lepší čitelnost. Text by měl obsahovat sjednocenou terminologii, např. je použit současně termín příčinná varianta i kauzální varianta. V tabulce č. 4, seznam genů, by kromě zkratky genu bylo vhodné uvést číselný identifikátor.

Dotazy

- 1) Jaká je heritabilita u kardiovaskulárních onemocnění s polygenní dědičností a obecně jakým způsobem se u této skupiny onemocnění podílí genotyp na fenotypu?
- 2) Uvádíte, že překvapením v rámci výsledků byla malá výtěžnost ve skupině arytmogenních kardiomyopatií. Podařilo se získat pro uvedené vysvětlení?
- 3) Pro analýzu sekvenáčnických dat byl použit i komerční software SOPHiA Genetics, který pracuje na cloudové bázi. Jak plánujete jeho využití do budoucna zejména s ohledem na rutinní provoz, reproducibilitu hodnocení a GDPR vztahující se k sekvenáčnickým datům. Je použitý software v tomto ohledu nekonfliktní?

Závěr

Předkládaná disertační práce přináší relevantní a hodnotné výsledky, což také dokazuje kvalita odborných časopisů, ve kterých byly publikovány (2x vyšší než IF 5), a kde je předkladatel práce prvním autorem či členem řešitelského kolektivu na relevantním místě. Teoretický úvod práce je napsán čtivě s vzhledem do uvedené problematiky, zároveň důkladným způsobem popisuje současné poznatky. Práce obsahuje definované cíle se shrnutím výsledků v podobě odpovědí na stanovené cíle. Přestože práce neobsahuje konkrétně definovanou hypotézu, získané výsledky v podobě identifikace genů s kauzálními variantami, nalezení vztahu s fenotypem/onemocněním, zavedení diagnostických postupů přímo použitelných v klinické praxi činí tuto disertační práci zásadně přínosnou.

Tato práce svojí kvalitou jednoznačně naplňuje požadavky kladené na disertační práci. Autor prokázal tvůrčí schopnosti jak v oblasti výzkumu, tak v prezentaci výsledků. Disertační práci doporučuji k obhajobě pro získání akademického titulu Ph.D. dle § 47 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách.

doc. RNDr. Martin Pešta, Ph.D.
Ústav biologie
Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova v Praze
alej Svobody 76, 301 66 Plzeň
Tel: 377593261
E-mail: martin.pesta@lfp.cuni.cz

V Plzni, dne 21. 8. 2024


UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Plzni
Ústav biologie
323 00 Plzeň, alej Svobody 76