

Oponentský posudek
dizertační práce MUDr. Jan DOUL

„Protektce ischemického myokardu v časných fázích ontogenetického vývoje“

Předložená dizertační práce má celkem 87 stran, včetně 141 citací a zaměřuje se na popis kardioprotektce ischemického myokardu v časných fázích ontogenetického vývoje u potkana. Jedná se o problematiku nesmírně závažnou z hlediska klinické praxe. Ischemická choroba srdeční představuje nejčastější příčinu úmrtí ve vyspělých zemích, proto je možnosti kardioprotektce věnována velká pozornost již od 60. let 20. století, méně informací se v literatuře týká neonatálního myokardu.

V literárním přehledu je popsáno 5 základních kardioprotektivních mechanismů, zvláštní pozornost je věnována logicky mitochondriím a signalizačním drahám. Tato část je napsána jasně, přehledně. Kriticky ukazuje i na řadu rozporuplných nálezů, které mohou určit i směr dalšího výzkumu v dané oblasti. Zvláště je nutné ocenit stručné shrnutí literárního přehledu, které vyjadřuje osobní názor autora na složitou problematiku.

Cíle práce jsou jasně definovány a jsou zaměřeny jednak na analýzu ischemického postconditioningu v časném neonatálním období, jednak na studium event. kardioprotektivních mechanismů, tj. na roli mitochondriálního K-ATP kanálu a endogenní produkci NO.

Metodické postupy jsou adekvátní, i když nezahrnují modernější metody molekulární biologie a detailnější popis signalizačních drah. Potkaní srdce byla izolována 1., 4., 7. a 10. postnatální den a byla perfundována podle Langendorffa. Účinnost ischemického postconditioning byla měřena pomocí obnovení síly kontrakce a uvolnění LDH z poškozeného myokardu. Pro pokusy s blokádu mito-K-ATP kanálu byl použit 5-

hydroxydekanooát. Dále byla měřena endogenní produkce NO pomocí analýzy sérových nitrátů a stanovení nitrotyrozinu v tkáních. Metodická část je napsána přehledně a je doplněna řadou užitečných schémat experimentálních skupin a protokolů. Statistické zpracování dat je adekvátní.

Výsledková část je uspořádána velmi přehledně, jednotlivé výsledky jsou shrnuty do 11 grafů a doplněny stručným popisem. O ischemickém postconditioningu doposud nebylo nic známo, z tohoto hlediska práce přináší některé originální poznatky: 1) Odolnost k ischemii se nezměnila mezi 1. až 4. dnem, ale klesla 7. a 10. den. 2) Neonatální srdce v období své vysoké odolnosti nemohou být chráněna pomocí ischemického postconditioningu. 3) Na základě dosažených výsledků se zdá, že ani mit-K-ATP kanál ani ROS nehrají zřejmě roli v odolnosti neonatálních srdcí k I/R poškození. Tyto výsledky byly publikovány ve 2 pracích v časopisech s IF, kde MUDr. Doul je prvním autorem. Zde mně chybí pouze korelační koeficient mezi obnovenou silou kontrakce a množstvím LDH u grafu č. 17.

Diskuze je rozdělena do řady podkapitol, které probírají hlavně metody měření postconditioningu. Jelikož se jedná o první studii zabývající se IPoC u neonatálních potkanů není možné ji zatím porovnat s dalšími studii, přesto si myslím, že tato část by mohla být napsána podrobněji. V závěru jsou pak diskutovány možnosti kardioprotektivních mechanismů a uplatnění kardioprotektivních mechanismů u srdečního selhání. Zde je potřeba ocenit zejména část diskutující pravděpodobné zapojení kardioprotektivních mechanismů do pozitivních zpětnovazebných okruhů a zdůraznění, že klasická interpretace kardioprotektivních drah jako analogově fungujících řad kináz je zřejmě chybná a fungování intracelulárních kináz je přirovnáváno k neuronu fungujícímu na principu „vše nebo nic“. Bez zajímavosti není ani uvedený fakt, že kardioprotektivní dráhy se staly významným předmětem zájmu v onkologii, kde se ukazuje jejich potenciální nežádoucí účinek. Bohužel, zde postrádám nějaké citace.

I když předložená práce není nijak rozsáhlá, přináší některá originální data, která nemají pouze deskriptivní charakter, ale snaží se o hlubší pochopení patogenetických mechanismů.

Po formální stránce je dizertační práce zpracována pečlivě. Práce se opírá o důkladnou znalost odborné literatury a navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou na Fyziologickém ústavu AV ČR.

K práci mám následující otázky:

1. Mohl byste doplnit korelační koeficient mezi obnovenou silou kontrakce a množstvím LDH?
2. Jak se díváte na možnost využití troponinů jako markeru poškození myokardu ve vašem experimentu? Mohlo by toto vyšetření přinést nějakou přidanou hodnotu, vzhledem k tomu, že dobře koreluje s kontraktilitou myokardu a neuvolňuje se pouze při nekrotickém poškození buněk?
3. Zajímalo by mně, zda analogie fungování intracelulárních kináz k neuronu fungujícímu na principu „vše nebo nic“ je autorovou vlastní hypotézou nebo je převzata z literatury?
4. Mohl byste uvést konkrétní příklady potenciálního nežádoucího účinku kardioprotektivních drah v onkologii?

Závěr:

Na základě předložené práce jsem dospěla k názoru, že MUDr. Jan Doul jednoznačně prokázal schopnost samostatně a invenčně vědecky pracovat a kriticky interpretovat dosažené výsledky. MUDr. Jan Doul splnil požadavky, které jsou kladeny na dizertační práci, a proto doporučuji přijmout dizertační práci v předložené formě k obhajobě.

Doc. MUDr. Michaela Adamcová, PhD.

V Hradci Králové dne 2.9.2019