

Přijato: 26.09.2019 v 10:14:58
Č.j.: UKLFP/260459/2019-3
Č.dop.: RR577384552CZ
Listů: 3 Příloh: 0
Druh: písemné

Odbor

Zprac.



Oponentský posudek dizertační práce

Universita Karlova v Praze

Fakulta: Lékařská fakulta v Plzni

Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Uchazeč: MUDr. Bc. Jan Horák

Pracoviště: I.interní klinika, FN Plzeň

Dizertační práce: Sepse a akutní poškození ledvin, *Molekulární mechanismy a nové léčebné aspekty*

Oponent: Doc. MUDr. Martin Balík, PhD, EDIC

Pracoviště: KARIM VFN a 1.LF UK v Praze

Text posudku

Téma dizertační práce je zaměřené na problematiku akutního poškození ledvin v sepsi a septickém šoku. Autor se věnuje se této zajímavé a velmi aktuální problematice z pohledu experimentu na zvířeti, v přehledových pracích hledá možnosti translace výsledků výzkumu na animálním modelu do klinické praxe.

Práce je koncipována jako soubor autorových publikací, kterým předchází komentář. Dizertační spis sestává ze souboru 3 původních prací, 2 přehledových článků a jedné kapitoly v knize. Dvě ze tří předložených původních prací jsou publikovány v recenzovaných časopisech s impact factor (IF), jedna práce je zatím under review v časopise *Frontiers in Physiology*. Jeden přehledový článek je publikován v časopise s IF. Citační ohlas prací dle SCI není uveden. U čtyř prací je uchazeč prvním autorem, z nich jsou jedna původní práce a jedno review v časopisech s IF.

Komentář vystihuje hlavní přínos zařazených publikací v oblasti výzkumu kmenových buněk a vagové stimulace na zvoleném animálním modelu sepse, který je blízký humánní medicíně. Velmi dobře je popsán experimentální model septického šoku na praseti. Práce publikované v renomovaných časopisech mají význam pro další směřování výzkumu kmenových buněk a jejich aplikací u kriticky nemocných v systémovém zánětu, zcela novátorským se jeví experiment s vagovou stimulací, který přinesl velmi slibné výsledky pro další translační výzkum sepse a septického šoku.

V praxi Souhrnem lze konstatovat, že uchazeč splnil a překročil nutné podmínky k obhájení své dizertační práce. Práce je přehledná a srozumitelná, publikace podrobně probírají zvolené téma z různých pohledů a svědčí o dokonalém přehledu a osobní zkušenosti uchazeče v této oblasti biomedicíny. Publikace ukazují, že oblast renální patofyziologie zvládl MUDr. Jan Horák do takové šíře i hloubky, že se stal uznávaným významným odborníkem s mezinárodním ohlasem. Publikace nepochybně přispějí k dalšímu poznání a pochopení této problematiky.

Přestože většina prací prošla recenzí v renomovaných časopisech, dovolím si autorovi položit pár otázek:

- 1.) Kde vidí autor hranici mezi akutním AKI a „acute on chronic KI“, kde již bude imunitní odpověď na sepsi a septický šok ovlivněna chronickou renální insuficiencí? Dokázal by nastínit například nějaké dostupné parametry, které jsou dostupné v klinické praxi?
- 2.) Při sledování renálních parametrů na animálním modelu byla zaváděna Dopplerovská sonda na renální tepně. Jaká je frekvence sondy a je možné sledovat nějakým způsobem regionální vaskulární rezistenci (třeba při aproximaci žilního tlaku z CVP)?
- 3.) Dávka MSC je v experimentu uváděna jako „1 ml/kg hmotnosti zvířete“, jde zřejmě o jeden milion buněk v jakém-si objemu. Jak byla dávka v praxi kvantifikována?
- 4.) MCS z kostní dřeně jsou diskutovány v kontextu rozdílných výsledků proti pupečnickovým MSC. Plánují autoři na svém zavedeném modelu opakovat pokus i s buňkami z pupečnickové krve?
- 5.) Stimulace vagového nervu měla pozitivní dopad na kardiopulmonální status v septickém šoku a je to vynikající startovní čára k dalšímu výzkumu. Hraje zde roli srdeční frekvence, která zřejmě bude limitovat klinickou aplikaci. Je nějaký vliv variability pulzu, která je obecně v septickém šoku nižší než u neseptických?
- 6.) Jak může být limitující role sleziny pro efekt vagové stimulace? Limitace věkem pacienta? Limitace u pacientů, kteří slezinu nemají?
- 7.) V práci byl stimulován levostranný n.vagus bipolárně, nicméně není jasné, jak se měnil poměr nízkofrekvenční stimulace/vysokofrekvenční (?). Na grafu 4C původní práce v Crit Care Med je na ose y škála od cca 5 do 30, reprezentující poměr nízko/vysokofrekvenční stimulaci. Pokud je hypotéza opřena spíše o eferentní vagové impulzy, vedla stimulace oproti kontrolám naopak k potlačení nízkofrekvenční stimulace (viz graf). A to, podle autorů, by mohlo mít příznivý dopad na testovaná zvířata (?).
- 8.) Může mít zvýšený acetylcholin v myokardu i jinou souvislost s kardioprotekcí, než čistě snížení spotřeby kyslíku v srdečním svalu při vagové stimulaci?

Závěr:

Postgraduální práce v předložené formě překračuje požadavky standardně kladené na dizertační práce a proto doporučuji postgraduální práci MUDr. Jana Horáka k obhajobě.



V Praze dne 22.9.2019

Doc. MUDr. Martin Balík PhD, EDIC
 KARIM 1.LF UK a VFN
 U nemocnice 2
 12808 Praha 2
 Tel: +420 224963366, 3481
 Fax: +420 224962118
 Email: martin.balik@vfn.cz

Oponenti:

Pracoviště:

Text posudku

