

Titl.

Děkanát 2. LF

V úvalu 84

150 06 Praha 5

Věc:

Oponentský posudek dizertační práce

„Endotelinový a renin – angiotenzinový systém, a jeho vztah k hypertenzi a k hypertenznímu orgánovému poškození.

Autor dizertace MUDr. Pavel Dvořák

Oponent: Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Svázaná dizertační práce má celkem 83 stran, mimo obsahu a seznamu zkratk zahrnuje 12 stran úvodu s přehledem současných znalostí o endotelinech, mechanismu jejich účinku a o interakci se systémem angiotenzin- renin.

Dále je práce členěna tak, že prezentuje **3 experimentální studie na laboratorních potkanech**, řešící problematiku farmakologické intervence u hypertenzních zvířat s použitím blokátorů endotelinových receptorů. Tyto experimenty autor sám prováděl v rámci teamu IKEM pod vedením profesora Červenky a podílel se i na jejich přípravě a interpretaci nálezů.

K těmto 3 experimentálním studiím jsou připojeny **2 klinicky zaměřené práce zabývající se problematikou hypertenze u dětí po transplantaci ledviny.**

Formálně je text řešen **vložením kopií 5 článků in extenso** publikovaných v recenzovaných impaktovaných žurnálech. Ke každému textu publikace prezentované v této formě je připojen závěrem **komentář s nejdůležitějšími závěry studie.** Tento postup autor opakuje u všech 5 publikací

Závěrem svázaného textu je uveden **seznam publikací, kde je dizertant autorem nebo spoluautorem a 6 stránkový seznam literatury týkající se problematiky experimentální i klinické části.**

Poznámky a připomínky oponenta:

K aktuálnosti tématu:

Hlavní těžiště dizertace je v oblasti experimentu, klinická část upozorňuje na význam hypertenze u dětí po transplantaci. Experimenty řešící problematiku endotelinu mají ale dnes vztah i ke klinické medicíně, řada teamů se intenzivně problematikou zabývá. O tom svědčí i fakt, že od objevu endotelinu před 20 lety je o téma trvalý zájem, konají se opakované specializované konference, již desátá byla loni na podzim v Itálii (10th **International Conference on Endothelin: 2007 Bergamo**, September 16-19)

K metodice experimentu:

Byly použity standardní postupy osvědčené v minulosti na pracovišti IKEM, dizertant osobně většinu pokusů na zvířatech prováděl sám a prokázal přitom i příslušnou zručnost.

Další zpracování získaných dat:

V rámci **experimentální části dizertace 3 publikace** v impaktovaných zahraničních časopisech, v rámci **klinické části 2 publikace** rovněž v impaktovaných časopisech, z nichž jedna je **první intervenční kontrolovaná studie v tomto věkovém období.** Byla splněna i podmínka prvního autorství.

Připomínky:

I když v samotném anglickém textu 5 publikací – kopiích publikovaných prací in extenso jsou záměry studií, výsledky a diskuze uvedeny, **bylo by přínosné před každou publikací více rozvést a event. okomentovat jednotlivé experimentální a klinické studie podrobněji i v rámci českého textu.** Částečně to **napravuje kapitola na straně 73-** Shrnutí nejdůležitějších poznatků výzkumné a publikační činnosti dizertanta.

Domnívám se také, že v této části komentáře mohlo už být uvedeno, že **některé blokátory endotelinů se již dostaly do klinické humánní praxe a** jsou např. používány při řešení plicní hypertenze. To by zdůraznilo význam experimentálních studií, na jejichž podkladě byly zahájeny a úspěšně ukončeny i studie klinické.

Po formální stránce je dizertace velmi pěkně zpracována, v českém textu nalezl oponent jen pár nevýznamných překlepů. Jména autorů odkazující na jejich publikace usnadňují hledání zdrojů v přehledu citací závěrem práce, když u vlastních kopií publikací nejsou autoři řazeni abecedně.

Otázky oponenta:

1. Od publikace první experimentální studie s bosentanem už uplynulo několik let, objevilo se o té doby nějaké vysvětlení, **proč experimentální zvířata přežívají po farmakologické intervenci, aniž by byl ovlivněn jejich systémový krevní tlak?**
2. V rámci **experimentální** studie byly použity vysokoslané diety- existuje nějaká **klinická** studie hypertenze s použitím blokátorů endotelinových receptorů u jedinců se „**salt sensitive vs. salt resistant**“ hypertension? Již dříve byly publikovány práce ukazující zvýšenou hladinu endotelinů u jedinců se salt sensitive hypertension (Ferri C, Bellini C)
3. Když se autor podílí na péči o děti po transplantaci ledviny, má **omezení soli v dietě** význam na funkci štěpu? (některé experimentální práce ukazují zpomalení regresivních změn v allograftu, stejně tak i některé práce klinické (Keven K et al, Transpl. Proc 2006), i když jiné studie to nepotvrzují. Nemůže to také být tím, že se u transplantovaných pacientů nerozlišuje salt sensitive vs. salt resistant hypertension?

Závěr:

Předložená dizertace přes shora uvedené připomínky svědčí o schopnosti uchazeče vědecky pracovat v oblasti experimentu i klinické medicíny. Všechny práce publikované v rámci dizertace samozřejmě prošly recenzním řízením s oponenturou expertů a některé jsou již citovány.

Dizertant a školitelé nicméně **poněkud podcenili formální stránku** předložené práce, její efekt mohl být ještě lepší.

Oponent se domnívá, že na pokladě shora uvedeného je možno v případě úspěšné obhajoby práce před komisí doporučit uchazeči udělit titul PhD.

Prof. MUDr. Jan Janda

V Praze, v srpnu 2008