

## Posudek na PhD studii

**Název disertační studie:** *Úloha i NOS a žírných buněk v mechanismu rozvoje hypoxické plicní hypertenze*

**Autor:** MUDr. Alena BAŇASOVÁ

**Školitel:** Prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc  
Rektor Karlovy University, Praha

*Předložená studie* má celkem 102 stran včetně literatury; obsahuje dále dvě přílohy – reprints dvou prací, které jsou podkladem k obhájení PhD.

*Vlastní text* práce tvoří několik oddílů:

*Úvod a literární přehled:* Je věnován hypoxické plicní hypertensi (HPH), oxidačnímu poškození stěny periferní plicní cévy, mesenchymovým buňkám, změnám metabolismu proteinů extracelulární matrix; pozornost je věnována především úloze specifických enzymů - MMPsám a fibrotizaci cévní stěny. Autorka dále popisuje úlohu NO v rámci rozvoje HPH, biosyntézu NO, roli jednotlivých isoform NOS – neuronální, inducibilní a endoteliální formy i reakcím NO s různými radikály. Podrobně je popsána i produkce NO v plicní cirkulaci a při vzniku HPH. Poslední část tohoto oddílu je věnována žírným buňkám a jejich úloze při rozvoji HPH; všechny výše uvedené poznatky potom dovolují autorce přednést hypotézu vzniku HPH a tím i cíle vlastní studie.

*Cíle pokusu* jsou jasně formulovány: jsou rozděleny do dvou celků:

*v první části* se práce soustředí na studium produkce NO v rámci HPH, dále, zda zdrojem této molekuly je iNOS a na monitoraci tvorby NO a metabolitů v průběhu expozice chronické hypoxii,

*v druhé části* je řešena role žírných buněk a jejich úloha v remodelaci periferních plicních cév

*Metodiky* - jsou podrobně popsány jednotlivé metodické postupy, použita laboratorní zvířata (včetně anestezie), měření NO ve vydechovaném vzduchu, další fyziologické přístupy užití při studiu výše uvedených cílů; lze jednoznačně uzavřít, že tento popis umožňuje aby každý, kdo na práci bude navazovat, přesně věděl co a jak bylo v rámci této PhD studie analyzováno.

Získané *výsledky* jsou hodnoceny různými adekvátními *statistickými postupy*

*Protokoly jednotlivých pokusů a získané výsledky* jsou detailně popsány postupy a přístupy, které jsou podkladem pro výše uvedené dvě přílohy - vlastní vědecké práce. Autorka studuje vždy biochemické, morfologické a fyziologické změny jak po *akutní* (po 1 týdenní) tak *chronické* (po 3 týdenní) *hypoxii*.

Všechny získané výsledky jsou potom *detailně diskutovány*; autorka zde rozebírá jednotlivé výsledky, které dává do širších souvislostí s předchozími nálezy získanými na pracovišti i v rámci studia této problematiky v jiných experimentálně zaměřených laboratořích; nálezy konfrontuje s cíly, které byly předem stanoveny

### *Literatura*

obsahuje celkem 198 citací - přináší řadu odkazů, které umožní čtenáři aby mohl v dané problematice pokračovat a byl přitom dostatečně informován o různých aspektech této studie.

*K práci mám některé drobné připomínky:*

Str 9/10 ...a základě našich údajů i z jiných pracovišť...(chybí však citace)

Je zde i odkaz na obr 1 – ale o tom se mluví až a str. 26 – takže se čtenář zde těžko orientuje

Oxidace kolagenu (str 13) - není jasné co a jak oxiduje v kolagenní struktuře - resp. co zde přesně autorka uvažuje

Str 25 – dvě citace Novotná a Herger (označené 129 a 131) - domnívám se, že se jedná jenom o jednu studii

Obr 1 je velmi důležitý a názorný, nicméně - myslím, že pro větší názornost by autorka měla k obrázku dodat ještě „text k obrázku“ který by, v dané problematice méně orientovaného čtenáře, vedl lépe po jednotlivých uvažovaných krocích.

Str. 30 - hmotnost zvířat 250 – 450g je poněkud zavádějící – vím, že toto je hodnota pro všechna laboratorní zvířata.....

Laboratorní zvířata se spíše než v nádržích (jak je zde uvedeno) chovají v klecích

Str . 31

Ca<sub>2</sub> OH - je uvedeno, ale správně má být Ca(OH)<sub>2</sub>

Str. 49 je zde odkaz na BW v tabulce 2 , ale tato tabulka je však o něčem jiném...

Str. 55 hypertrofie RV u L- NAME – ale nikde to tady není dokumentováno tabulkou

Str. 65 je konstatováno, že BW se na začátku neliší (ale jaká je startovní hodnota uvedeno není)

## Závěrečné hodnocení přeložené studie

Z výše uvedeného je zřejmé, že se jedná o práci, která *komplexně* (morfologicky, biochemicky i fyziologicky) *objasňuje vznik a vývoj HPH, úlohu NO a žírných buněk*. Získané výsledky byly *publikovány v mezinárodních časopisech*; prošly proto již náročným recenzním řízením.

Navíc, autorka - v rámci kapitoly - protokoly - popisuje jak metodické přístupy, tak detailně rozebírá to, co je v těchto studiích řešeno. Vše dokumentuje grafy a proto se čtenář rychle v problematice orientuje. Hodnotím pozitivně i úvodní obecné poznatky o hypoxické plicní hypertenzi, úlohu NO žírných buněk (toto by mohlo být podkladem pro přehledný článek, který by tento materiál zpřístupnili i dalším, kteří budou v budoucnu problematiku z různých aspektů studovat ?).

**Předložená PhD studie proto jednoznačně splňuje veškeré nároky na práci kladené: řeší biomedicinálně závažný problém – hypoxickou plicní hypertenzi a mechanismy, které se na rozvoji tohoto onemocnění podílejí. V práci jsou použity vhodné metodické postupy, získané výsledky jsou řazeny do širšího kontextu a tyto jsou publikovány v mezinárodních časopisech; prošly proto důkladným recenzním řízením**

Na základě všech výše uvedených skutečností lze proto **jednoznačně doporučit**, aby předložená studie byla obhájena v rámci veřejného řízení a po jejím úspěšném ukončení **navrhují aby, podle příslušných zákonů, byl MUDr. Baňasové**

**udělen titul PhD.**

**Navrhují**, aby v rámci obhajoby byly diskutovány **následující otázky**:

- a) Autorka bude komentovat některé drobné nejasnosti - výše uvedené
- b) Protože práce *neobsahuje žádné podstatné chyby* (vše prošlo již důkladnou revisí při přípravě jednotlivých manuskriptů a to jak před odesláním do tisku tak i při následném recenzním řízení), pokládám proto do diskuse *dvě otázky, které mají obecnější charakter*.

- 1) Jak je využíván v klinické praxi NO při léčení HPH
- 2) Existují nějaké údaje, které by studovaly vliv MMP na různé typy kolagenů (především kolageny typu I a III) v rámci remodelace navozené HPH

Praha, 12/5/2008

Prof. RNDr. Václav Pelouch, CSc.  
Ústav lékařské chemie a biochemie  
UK – 2.LF, Praha 5 - Motol