

Oponentský posudek

doktorské disertační práce MUDr. A. Baňasové

Úloha iNOS a žírných buněk v mechanismu rozvoje hypoxické plicní hypertenze

Oponovaná disertační práce má 104 strany, včetně 198 literárních citací. Je členěna standardním způsobem a adekvátně dokumentována 12 obrázky a 3 tabulkami.

Již v úvodu je třeba říci, že práce se zabývá velmi aktuální otázkou současného kardiovaskulárního výzkumu, tj. mechanismem vzniku hypoxické plicní hypertenze. Je přitom třeba zdůraznit, že vychází z velmi zkušeného zázemí školicího pracoviště, které patří v oblasti experimentálního výzkumu plicní cirkulace k nejlepším na světě. Tomu odpovídá i ambiciózní volba experimentální otázky, navazující na dlouholeté zkušenosti školitelů, šíře záběru, metodické vybavení a velká skupina spolupracovníků. Úvodní část práce je koncise informací o patogeneze hypoxické plicní hypertenze. Zvláštní pozornost je věnována možné úloze oxidu dusnatého a žírných buněk, tedy dvou faktorů, jejichž analýze je věnována celá disertace. Jednou z velkých předností práce je jasná formulace experimentálních otázek, logicky navazujících na úvodní teoretickou část. Zasloužená pozornost je věnována metodické kapitole, která podrobně dokumentuje náročnost prováděných experimentů.

První část výsledkové kapitoly je věnována analýze možné úlohy NO v patogeneze hypoxické plicní hypertenze. Navazuje na předchozí nálezy školicího pracoviště, že chronická hypoxie je spojena s nárůstem produkce oxidu dusnatého v plicích, což vystavuje plicní tkáň nebezpečí oxidačního poškození. Vzhledem k tomu, že pracovní hypotéza vychází z předpokladu, že NO je při chronické hypoxii syntetizován především inducibilní NO syntázou, byl použit jak nesespecifický inhibitor L-NAME, tak specifická blokáda tohoto typu syntázy pomocí L-NIL. Autorka prokázala, že rozhodující pro vývoj plicní hypertenze jsou změny, které proběhnou v prvním týdnu hypoxické expozice: v tomto období stoupá koncentrace NO ve vydechovaném vzduchu a v plicních artériích se významně zvyšuje exprese iNOS. V souladu s tímto pozorováním pak blokáda syntézy NO v počáteční fázi expozice chronické hypoxii významně sníží rozvoj hypoxické plicní hypertenze. Význam této kritické periody potvrzuje druhá skupina experimentů, ve které byla analogická série prováděna v průběhu posledních 10 dnů 3 týdenní expozice. Koncentrace NO ve vydechovaném vzduchu byla sice blokádu NO snížena, avšak pozdní inhibice syntézy NO rozvoj hypoxické plicní hypertenze neovlivnila.

Druhá skupina experimentů se zabývá úlohou žírných buněk v patogeneze hypoxické plicní hypertenze. Při formulaci této otázky vycházela autorka z představy, že proces remodelace plicního

cévního řečiště při chronické hypoxii je zahájen štěpením vláken extracelulární matrix; rozhodující úlohu v tomto procesu hrají metaloproteinázy, jejichž zdrojem jsou právě žírné buňky. Je-li pravda, že určující pro stupeň rozvoje plicní hypertenze je počátek expozice hypoxii, jak bylo ukázáno v první části práce, pak časná blokáda degranulace žírných buněk (při které dochází k uvolnění metaloproteináz) by měla zabránit nebo alespoň omezit zvýšení krevního tlaku v plicním řečišti. Hypotéza se potvrdila: podávání blokátoru nejen, že snížilo rozvoj hypertenze, ale omezilo i rozvoj muskularizace periferních plicních cév.

Domnívám se, že uvedené výsledky zásadním způsobem ovlivňují naše představy o mechanismu rozvoje hypoxické plicní hypertenze. Potvrzují jednak rozhodující úlohu NO a degranulace žírných buněk v patogeneze tohoto onemocnění, jednak přesvědčivě prokazují, že periodou, rozhodující o stupni plicní hypertenze, je počátek působení hypoxie. Jsem přesvědčen, že toto pozorování překračuje rámec teoretického výzkumu a mělo by být přinejmenším stimulem pro studie klinické.

K práci mám tyto otázky a připomínky:

- 1) Jako model chronické hypoxie používala autorka izobarickou komoru s 10% kyslíku. Lze se domnívat, že případná změna intenzity hypoxie ovlivní délku počáteční kritické periody?
- 2) Je možno předpokládat, že počáteční kritické období lze ovlivnit i jinými farmakologickými intervencemi? Máte již nějaké zkušenosti v tomto smyslu?
- 3) Zajímaly by mne možné úvahy o nescifickém účinku L-NAME na pravou komoru srdeční.
- 4) Má připomínka se týká pečlivosti při zpracování rukopisu: lze najít četné prohřešky proti českému pravopisu a řadu překlepů.

Závěr

Předkládaná disertační práce přináší řadu původních poznatků o patogeneze hypoxické plicní hypertenze. Je dalším vynikajícím výsledkem, kterým školicí pracoviště přispívá k objasnění tohoto klinicky dosud velmi komplikovaného onemocnění. Oponent má ulehčenou práci, protože výsledky prošly již náročným recenzním řízením v renomovaných mezinárodních časopisech. Autorka se dobře orientovala v náročné literatuře a jednoznačně prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby disertační práce byla předložena k obhajobě a stala se tak podkladem pro udělení titulu Ph.D.

v oboru *Fyziologie a patologické fyziologie*.

V Praze dne 28.4.2008

Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc