

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Kryštofa Krásy „Kombinační farmakoterapie různých typů plicní hypertenze.“

Disertační práce MUDr. Kryštofa Krásy se zabývá klinicky závažným onemocněním, plicní hypertenzí, a možnostmi jejího léčení za využití kombinační farmakoterapie zahrnující experimentální a klinicky využívaná farmaka. Za hlavní cíle si kladla:

1. Objasnit, zda lze dosáhnou aditivního protektivního účinku podáním simvastatinu a dehydroepiandrosteronu na rozvoj hypoxické plicní hypertenze.
2. Zjistit, jak ovlivní podávání roxodustatu, inhibitoru prolyl hydroxyláz (degradační enzym pro transkripční faktor hypoxií indukovaný faktor-1 α (HIF-1 α)), rozvoj hypoxické plicní hypertenze.
3. Zavést a ověřit nový animální model plicní hypertenze založený na částečné intravaskulární obstrukci vzestupné aorty u potkana.

Výsledky vědecké práce autora zahrnuté v disertační práci byly publikovány v jednom článku s IF (Physiol Res., IF=2.139, Q3) a jsou součástí dvou rukopisů v recenzním řízení.

Práce je klasicky členěna do standardních kapitol. Literární úvod má 30 stran a je dělen do 5 podkapitol zabývajících se studovanou problematikou, tj. patofyziologií plicní hypertenze, jejími animálními modely a možnostmi klinické a experimentální farmakologické léčby. Je zřejmé, že autor musel prostudovat široké penzum literatury. Nicméně, prezentace a interpretace některých literárních poznatků působí místy zkratkovitě a chybí jim hlubší vysvětlení. V literárním úvodu jsem také postrádal detailnější analýzu úlohy transkripčního faktoru HIF-1 α a jeho degradačních enzymů v patofyziologii plicní hypertenze, což bylo téma jednoho z projektů vědecké práce MUDr. Krásy.

Metodické postupy (10 stran) jsou popsány spíše stručně, avšak dostatečně. Tato část by si jistě zasloužila pro přehlednost členění do podkapitol a text mohl být doplněn například o schémata experimentů. Některé použité termíny nejsou moc standardní pro vědecké práce psané v českém jazyce (např. srdce bylo „rozřezáno“ – spíše bych volil termín „rozděleno“; „stabilizace přípravku při normoxické ventilaci“ má být zřejmě „stabilizace preparátu při normoxické ventilaci“). V případě studie zabývající se novým animálním modelem plicní hypertenze založeným na částečné intravaskulární obstrukci vzestupné aorty úplně nesouhlasím s tvrzením autora, že se jedná o experimentální model způsobující selhání levé komory. Takové závěry bude možné deklarovat až na základě analýz systolické a diastolické funkce levé komory, například echokardiograficky či katetrizačně.

Výsledky jsou shrnuty na 16 stranách a jsou prezentovány 3 tabulkami a na 13 přehledných panelech s grafy a jasně dokumentují dosažené výsledky. Finální část, diskuze (10 stran), konfrontuje dosažené výsledky s dostupnou literaturou. Škoda jen, že se autor držel pouze dílčích diskuzí jednotlivých rukopisů a nepokusil se dosažené výsledky více rozvést, propojit. To se také odrazilo v proporcích této části disertace. Na extenzivní diskuzi k prvnímu cíli disertační práce (6 stran textu) navazuje relativně skromná diskuze zbylých dvou cílů (dohromady 4 strany).

Co se týká formální stránky práce, domnívám se, že některé nedostatky mohly být odstraněny ještě před odevzdáním práce (např. absence používání subskriptu u chemických látek, nejednotné psaní latinských termínů kurzívou, ve výsledcích a diskuzi odkazy na obrázky neodpovídají patřičným grafům, z Tabulky č. 2 není zřejmé, co znamená symbol †).

K vlastní práci mám následující otázky:

1. Na jakém principu funguje monokrotalinový model plicní hypertenze a jaké jsou jeho výhody/nevýhody v porovnání s adaptací na chronickou hypoxii?
2. Na str. 18 uvádíte, že nejčastěji byla plicní hypertenze studována u pacientů se sníženou (HFrEF) nebo zachovalo ejekční frakcí (HFpEF). Existují animální modely těchto forem srdečního selhání, které by analyzovaly přítomnost plicní hypertenze?

3. Jak uvádíte v kapitole „Dehydroepiandrosteron“ (str. 29), DHEA snižuje za hypoxických podmínek akumulaci HIF-1 α v buňkách plicních cév. Jakým mechanismem se toto děje?
4. Dvoutýdenní podávání roxodustatu, inhibitoru prolyl hydroxyláz (PHDs), významně zvýšilo hladinu hematokritu. Pozorovali jste také nárůst hmotnosti pravé resp. levé komory v důsledku této farmakologické intervence? Jaké izoformy PHDs jsou inhibovány roxodustatem?
5. Částečná intravaskulární obstrukce vzestupné aorty vedla k mírnému nárůstu relativní hmotnosti pravé komory. Nicméně, tato intervence neměla vliv na relativní hmotnost levé komory. To je poněkud v rozporu s hypotézou, že se jedná o plicní hypertenzi v důsledku poškození levé komory. Máte nějaké další podpůrné výsledky poukazující na systolickou resp. diastolickou dysfunkci levé komory v důsledku intravaskulární obstrukce vzestupné aorty?
6. Jedním z oblíbených modelů levostranného selhání srdce v důsledku tlakového přetížení je tzv. transverse aortic constriction (TAC). V porovnání s modelem částečné intravaskulární obstrukce vzestupné aorty se jedná o výrazně robustnější model srdečního selhání. Byl na tomto modelu srdečního selhání pozorován/studován rozvoj plicní hypertenze? V případě že ano, můžete tyto dva modely porovnat?

I přes nedokonalosti a moje kritické připomínky k některým pasážím disertační práci MUDr. Kryštofa Krásky je patrné, že jeho badatelská aktivita vedla k získání nových cenných vědeckých poznatků, které mohou najít uplatnění v budoucím kardiiovaskulárním výzkumu a medicíně. Proto doporučuji přijmout jeho práci k obhajobě a po splnění všech požadavků, kladených na studenty doktorského studia, udělit titul PhD.

V Praze dne 4.9.2023

RNDr. Jan Neckář, PhD.
Fyziologický ústav AV ČR