

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

**MUDr. Daniel Hodyc:**

### **Význam volných kyslíkových radikálů při ischemicko - reperfúzním poškození plic získaných od dárců po srdeční zástavě**

Kandidát předkládá disertační práci s názvem „*Význam volných kyslíkových radikálů při ischemicko - reperfúzním poškození plic získaných od dárců po srdeční zástavě*“, vycházející z jeho doktorského studijního programu v oborové radě *Fyziologie a patofyziologie člověka*.

Téma práce bylo zvoleno velmi vhodně jak z hlediska jeho aktuálnosti, tak z hlediska pracoviště, kde bylo vypracováno, kde problematika plicní cirkulace patří k hlavním vědeckým tématům Ústavu fyziologie 2. lékařské fakulty a školitele kandidáta Prof. MUDr. Jana Hergeta, DrSc.

Transplantace plic představuje dnes etablovanou metodu léčby některých onemocnění v terminální fázi respiračního selhání. Vedle obliterující bronchiolitidy jako projevu chronické rejekce, která je limitem dlouhodobého přežívání příjemců, přetrvávají dva základní problémy omezující rozvoj této metody: celosvětový nedostatek vhodných dárců plic a s tím spojená stále vysoká mortalita pacientů na čekacích listinách a primární dysfunkce štěpu v důsledku ischemicko – reperfúzního poškození plic. Myšlenka získávání orgánů od dárců s nebíjícím srdcem, prohloubení poznatků o vlivu teplé ischemie, kvalitní zhodnocení funkce štěpu a protekce před ischemicko-reperfúzním poškozením plic mohou zásadně ovlivnit negativní význam těchto dvou uvedených faktorů na výsledky transplantací plic.

Z uvedeného vyplývá vysoká aktuálnost zvoleného tématu s možným bezprostředním dopadem na klinickou praxi.

Autor předkládá práci na 54 stránkách textu, který obsahuje 16 tabulek a grafů a 83 citací, z nichž 14 bylo publikováno v posledních 5 letech. Na závěr jsou přiloženy 2 publikace autora.

Práce je rozdělena na teoretický úvod a experimentální část.

V teoretickém úvodu autor kvalitně rozebírá pozadí jak klinické problematiky transplantace plic a využití orgánů od dárců s nebíjícím srdcem, tak experimentální provedení transplantace plic od dárce po srdeční zástavě a patofyziologické

mechanismy, uplatňující se v důsledku vlivu teplé ischemie a následné reperfúzi štěpu.

V experimentální části, která je logicky rozčleněna do 3 samostatných částí, se autor zaměřil na možné protektivní ovlivnění negativních důsledků teplé ischemie ventilací a heparinizací. Na základě popsaných výsledků bylo dále provedeno testování vlivu použití scavengeru volných kyslíkových radikálů – tempolu. V další části práce se autor věnuje vysvětlení efektu podání tempolu na ischemicko – reperfúzní poškození a vysvětlení mechanismu, kterým tempol inhibuje hypoxickou plicní vasokonstrikci. Základem experimentu bylo hodnocení jednotlivých parametrů na protokolu simulujícího odběr plic od dárce s nebijícím srdce a následný model ventilace a perfúze štěpu u laboratorních potkanů.

Všechny tři části experimentální práce jsou správně členěny s přesně definovaným cílem studie, popisem materiálu a metodiky, definicí experimentálních skupin, popisem statistické metody. Výsledky jsou demonstrovány v graficky přehledných grafech a popsány v textu. Na závěr každé kapitoly jsou shrnuty výsledky a učiněn dílčí závěr.

V celkovém závěru došel autor k těmto výsledkům:

- Ventilace vzduchem v průběhu teplé ischemie zhoršuje funkční vlastnosti plic a vede ke vzniku plicního edému
- Preventivní podání heparinu vede ke snížení perfúzního tlaku a zlepšuje transportní schopnost plic pro kyslík
- Preventivní podání tempolu zabrání vzniku plicního edému způsobeného ventilací v průběhu teplé ischemie a zlepšuje transportní schopnost plic pro kyslík
- Podání tempolu před obnovením průtoku ischemickými plícemi vede k tvorbě plicního edému a zhoršení transportní schopnosti plic pro kyslík
- Produkce a tkáňová koncentrace superoxidu hraje důležitou roli v mechanismu hypoxické plicní vasokonstrikce
- Tempol inhibuje hypoxickou plicní vasokonstrikci nezávisle na akutní koncentraci NO a na bazálním tonu plicních cév

Celkově je tedy možné hlavní poznatky z překládané práce shrnout tak, že volné kyslíkové radikály se patrně významně podílí na poškození plic v průběhu teplé ischemie a jejich inhibice může významně napomoci ke zlepšení funkčních vlastností

štěpu. ROS však zároveň hrají klíčovou roli v mechanismu hypoxické plicní vazokonstrikce, který se může ve fázi reperfúze uplatňovat protektivně. Snížení produkce ROS v této fázi pak vede ke vzniku plicního edému.

V příloze jsou 2 publikace autora, jejichž téma se zcela kryje s tématy předložené práce. Přijetí a publikace v prestižních časopisech (*Journal of Heart and Lung Transplantation*, IF 3.087, *Experimental physiology*, IF 3.014) samy o sobě nejlépe potvrzují kvalitu předložené práce.

Vedle získání nepochybně hodnotných a zajímavých výsledků autor v předložené práci jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce na vysoké úrovni a v předložené práci prokázal zvládnutí dané problematiky v plném rozsahu.

K hodnocení práce mám několik výtek minoritního významu. Na straně číslo 5 se autor zmiňuje o provádění monolobárních a bilobárních transplantací plic. Tato terminologie je nepřesná, provádíme jednostranné či oboustranné (event. bilaterální) transplantace plic. V případě transplantací plicních laloků pro velikostní nepoměr mezi dárce a příjemcem můžeme hovořit o lobárních transplantacích. Rovněž terminologie nemocí, které jsou indikací k transplantaci plic, není zcela přesná. Na straně číslo 6 je uveden termín waiting list v 6. pádu, správným termínem je „čekacích listinách“. Na této stránce se autor dále zmiňuje o době trvání teplé ischémie při standardním odběru plic od dárce s bijícím srdcem a udává, že tato teplá ischémie trvá maximálně několik minut. Ve skutečnosti je cílem, aby teplá ischémie vůbec nenastala, kdy v momentu zástavy oběhu jsou ihned orgány dárce chlazeny ledovou tříští a studeným perfúzním roztokem. Rovněž by pro čtenáře, zabývajícího se problematikou transplantací plic, bylo přínosem přehledné podrobnější aktuální zhodnocení dosažených výsledků v problematice možnosti ovlivnění funkce štěpu při odběru od dárce s nebijícím srdcem.

Hodnocení předložené práce je jednoznačně kladné.

Doporučuji proto práci k obhajobě před příslušnou komisí podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98 Sb. Po úspěšné obhajobě a uspokojivém zodpovězení všech dotazů doporučuji udělení titulu Ph.D.

Doc. MUDr. Robert Lischke, PhD

V Praze 17.10.2008