

Posudek doktorské dizertační práce

MUDr. Jiří Beneš, Jr.

Vývojové mechanismy arytmií – úloha konexinů v arytmogenezí

(Developmental mechanisms of arrhythmias – role of connexins in arrhythmogenesis)

Předložená dizertační práce má 45 stran vlastního textu. Je rozdělena do 7 kapitol, doplněna souhrnem v českém i anglickém jazyce. Dále seznamem 120 publikací se vztahem k danému tématu a 5 publikací in extenso, kde je MUDr. Beneš prvním autorem (2x) nebo spoluautorem. Práce vznikala v široké domácí i mezinárodní spolupráci. Vedle Anatomického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy i na Anatomickém ústavu Akademie Věd, v laboratoři Institutu klinické a experimentální medicíny a v poděkování autora je zmíněno i pracoviště Univerzity v Padově.

V první části práce je podrobně popsána funkční anatomie převodního systému srdce a to jak po stránce anatomických struktur a jejich funkce, tak po stránce historie objevování převodního systému a jeho embryonálního vývoje.

V další teoretické části práce jsou zmíněny podrobné údaje o konexinech, kterými se autor ve své práci zabývá. Konexiny jsou transmembránové proteiny. Jejich hlavní úlohou je mezibuněčná komunikace. Jsou součástí buněčných spojení typu „gap junctions“, které spojují dvě přilehlé buněčné membrány a umožňují prostup iontům, malým metabolitům, druhým posílům i jiným molekulám s velikostí menší než 1kDa. Hrají tak důležitou úlohu v látkové výměně mezi jednotlivými svalovými buňkami a v šíření depolarizace myokardem. Remodelace „gap junctions“ patří k základním odpovědím srdeční tkáně na poškození či nemoc s následnými funkčními změnami, včetně srdečního selhání a vzniku arytmií.

Ze souboru pěti konexinů (Cx), jejichž exprese byla potvrzena v kardiomyocytech savců, si autor vybral dva - Cx43 a Cx40. Cx43 představuje hlavní konexin savčích srdcí, který je exprimován všemi kardiomyocyty s výjimkou buněk většiny převodního systému. Cx40 se vyskytuje především v kardiomyocytech síní, v buňkách převodního systému komor a centrálních částech AV uzlu. Nenachází se v pracovním myokardu komor a SA uzlu.

MUDr. Beneš studoval vliv deficitu Cx40 na aktivaci síní a komor během embryonálního vývoje u myši. Ve druhé části práce pak zkoumal množství, distribuci a fosforylaci Cx43 a přítomnost fibrotických změn v myokardu, jako možný podklad arytmogenního substrátu u potkaního modelu objemového srdečního selhání. Srdeční selhání bylo navozeno umělým vytvořením aortokaválního zkratu

K vybranému souboru pokusných zvířat i metodice vlastní práce nemám žádné připomínky. Cíle práce jsou jednoznačně stanovené a přesně formulované. Velikost testovaného souboru i použité moderní diagnostické metody (tj. optické fluorescenční mapování, konfokální a světelná mikroskopie) stejně tak jako zpracování a prezentace výsledků jsou velmi dobré a plně odpovídají stanoveným cílům.

K originálním výsledkům práce patří vedle nálezu zpomalení rychlosti šíření vzruchu i častá přítomnost lokalizované ektopické aktivace síní, bez ovlivnění srdeční frekvence u

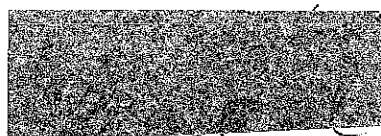
myších embryí s deficitem Cx40. V myokardu komor vedla absence Cx40 nejprve k insuficienci vedení přes pravé Tawarovo raménko, poté k rozvoji jeho kompletního bloku. Na modelu srdečního selhání u potkanů byly kromě excentrické hypertrofie srdce popsány i změny v expresi a fosforylaci Cx43, které by mohly být jedním z klíčových mechanismů vzniku arytmií v hypertrofických srdcích bez přítomnosti myokardiální fibrózy.

Celkově lze shrnout následující: Dizertační práce přináší nové poznatky a zabývá se aktuálním, klinicky i odborně závažným tématem. Téma je zpracováno s přehledem, koncizně, jsou použity odpovídající metody a z dosažených výsledků jsou vyvozeny přiměřené závěry.

K autorovi mám pouze jeden komentář a jeden následující dotaz:

- 1) V kapitole o patofyziologii srdečního selhání (str. 23) autor uvádí, že srdeční selhání lze „orientačně rozdělit na selhávání z tlakového přetížení (např. při arteriální hypertenzi) a objemového přetížení (např. při aortální regurgitaci)„. Tyto mechanismy jsou možná nejčastěji využívány v laboratorních podmínkách. Vzhledem k tomu, že se však autor v textu opakovaně odvolává i na humánní medicínu je třeba doplnit ještě další, u lidských pacientů velmi často se vyskytující patofyziologický mechanismus vedoucí k srdečnímu selhání. Jaké je tedy správné a kompletní obecné dělení příčin, které mohou vést k rozvoji srdečního selhání?
- 2) V části s výsledky u potkaního modelu objemového srdečního selhání (str. 38) autor udává nález výrazného zesílení stěny a to vždy více v pravé komoře (po 21 týdnech o 146% více než u kontrol) oproti levé komoře (zde jen o 83%). Jaká byla korelace mezi tloušťkou a rozměry komor? Lze porovnání excentrické hypertrofie obou komor vyjádřit také pomocí geometrie komor, tj. relativní tloušťky stěny pravé a levé komory? (z publikace vím, že srdce bylo hodnoceno pomocí echokardiografického vyš.)

Na základě předložené dizertace a průvodních publikací doporučuji komisi udělit MUDr. Jiřímu Benešovi titul Ph.D.



V Praze dne 10.1.2014

doc. MUDr. J. Král, CSc.
III. int. klinika 1. LF UK a VFN

