

OPONENTSKÝ POSUDEK
doktorské disertační práce MUDr. Libora Škárky

**Ontogenetický vývoj mitochondrií srdečního svalu a jejich úloha v odolnosti
k nedostatku kyslíku**

Předkládaná disertační práce má 82 stran, citováno je 151 publikací; práce je dokumentována 19 obrázky a 3 tabulkami.

Práce je členěna obvyklým způsobem. První část obsáhlého literárního přehledu uvádí čtenáře do problematiky mitochondrií: věnuje se postupně jejich fylogenetickému a ontogenetickému vývoji a kritické analýze mitochondriálních funkcí v srdečním svalu. V druhé části se autor zabývá možnými mechanismy, které se podílejí na zvýšené odolnosti nezralého srdečního svalu k nedostatku kyslíku. Cíle práce pak logicky vycházejí z kritické analýzy dostupných literárních údajů. Obecně lze říci, že práce má přispět k objasnění hypotézy, zda vývojové změny mitochondriálních funkcí souvisejí s vývojem odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku. V práci byly použity moderní metody výzkumu mitochondriálních funkcí, jako je měření membránového potenciálu, stanovení exprese proteinů vnitřní mitochondriální membrány a metody studia blokády a aktivity mitochondriálních pórů.

Práce přináší řadu prioritních nálezů o ontogenetickém vývoji mitochondriálních funkcí v srdečním svalu. Za nejcennější považují detailní popis vývoje jednotlivých populací mitochondrií a jejich membránového potenciálu: jediná populace s vysokým potenciálem, charakteristická pro časná stadia vývoje, je v období odstavu doplněna druhou populací s nízkým potenciálem. Ve stejném období se zásadním způsobem mění i aktivity některých proteinů vnitřní mitochondriální membrány, které mohou významně ovlivňovat účinnost energetické přeměny v mitochondriích. Za důležité považují zjištění, že kritickou periodou maximálních změn je pro všechny jmenované proteiny opět období odstavu.

Z klinického hlediska se mně jako nejvýznamnější jeví druhá část disertace, zabývající se možnou úlohou mitochondrií v odolnosti srdečního svalu k ischemii. Autoři prokázali, že chování mitochondriálního póru při ischemicko/reperfusním poškození se v nezralých a dospělých srdcích zásadně liší: zatímco v dospělém myokardu je inhibice tohoto póru schopna snížit rozsah poškození, pak v nezralém myokardu je blokáda bez efektu. Práce dále prokázala, že ne všechny metody studia mitochondriálních funkcí, použitelné v dospělém myokardu, lze aplikovat na myokard nezralý: měření aktivity póru je toho nejlepším dokladem. Na základě dosažených výsledků dochází autor k zajímavému závěru, že klesající odolnost srdečního svalu k nedostatku kyslíku v průběhu ontogenetického vývoje je zřejmě způsobena zvyšujícím se podílem mitochondriálních funkcí na energetickém metabolismu myokardu.

K práci mám tyto dotazy a připomínky:

1. Autor přesvědčivě prokázal, že metoda měření aktivity póru pomocí obsahu NAD^+ není pro nezralý myokard vhodná. Nebylo by proto možné testovat jiné důsledky otevření póru při ischemicko-reperfusním poškození ?

2. Na základě autorových výsledků lze předpokládat, že aktivita póru bude změněna v situaci, kdy bude myokard na nedostatek kyslíku adaptován. Domnívá se autor, že uvedený přístup by byl vhodný k testování mitochondriálních funkcí u pacientů s hypoxemickou vrozenou vadou?

3. V první části disertace bylo za kritickou periodu vývoje mitochondriálních funkcí označeno období odstavu. Pro testování citlivosti srdečních mitochondrií k nedostatku kyslíku však autor srovnával pouze dvě stadia: nezralý a dospělý myokard. Lze i zde očekávat významné změny v období odstavu?

Závěr

Oponovaná doktorská disertační práce přináší řadu původní nálezů, publikovaných v renomovaných časopisech s důkladným recenzním řízením. Rád bych zdůraznil, že bych velmi uvítal jejich uplatnění v klinické praxi, především při sledování osudu pacientů s cyanotickými vadami. Autor prokázal výbornou orientaci ve složité a nové problematice; pracoval s náročnými moderními metodami a práci velmi přehledným a čtivým způsobem zpracoval. Domnívám se, že práce splňuje všechny požadavky na doktorskou disertaci kladené a doporučuji, aby byla přijata jako podklad k obhajobě v oborové radě Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Praze dne 5.6.2006

MUDr. Jan Škovránek, CSc