

## Oponentský posudek habilitační práce

<b>Uchazeč:</b>	MUDr. Jan Mareš, Ph.D.
<b>Pracoviště:</b>	Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
<b>Habilitační práce:</b>	Biokompatibilita mimotělního oběhu
<b>Oponent:</b>	Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
<b>Pracoviště:</b>	III.interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

### Text posudku

Práce MUDr. Jana Mareše, Ph.D. je zaměřena na problematiku extrakorporálního oběhu, který je využíván v řadě oborů klinické medicíny. Zabývá se aspekty efektivity a bezpečnosti mimotělní krevní cirkulace a zaměřuje se na její nejčastější využití, při hemodialyzačních metodách v rámci náhrady funkce ledvin. Mortalita hemodialyzovaných pacientů je výrazně vyšší než mortalita věkově srovnatelné populace. Příčinou jsou zejména nejrozličnější kardiovaskulární onemocnění, kde významnou roli v etiopatogenezi či progresi onemocnění hraje dlouhodobý zánět nízké intenzity. Ten má řadu příčin, za významnou je považován i opakovaný kontakt vnitřního prostředí s cizorodým materiálem mimotělního oběhu. Ten se u chronicky dialyzovaného pacienta mnohokrát opakuje. Byť o škodlivosti mimotělního oběhu v dlouhodobém měřítku neexistují zatím žádné přímé doklady, biokompatibilitě těchto procedur je stále věnována velká pozornost.

Předkládaná habilitační práce je koncipována jakou soubor 4 stěžejních publikovaných prací, které dokumentují dosavadní vědecko-výzkumnou činnost autora. U 3 těchto prací je předkladatel prvním autorem, 2 z těchto prací se bezprostředně týkají zvoleného tématu habilitační práce. Všechny 3 práce jsou již staršího data (poslední z roku 2010), nicméně s významnými impakt faktory. Jedna práce autora je připravována k publikaci. Habilitační práce nemá číslované strany, lze dopočítat 26 stran vlastního textu. V rámci textu lze nalézt dvě schémata bez označení, tabulky, obrázky a grafy jsou součástí publikovaných prací. Po stránce formální je práce koncipována jako detailní úvod do sledované problematiky, následovaný rovnou výčtem publikovaných prací. V práci nenacházím zvlášť vyčleněnou formulaci cílů vědecké práce a komentář, zda jich bylo dosaženo. Postrádám i alespoň krátké shrnutí výsledků formou odkazů na přiložené publikované práce.

Vlastní obecný úvod habilitační práce ozřejmuje řadu pojmů souvisejících s mimotělním oběhem obecně. Zmiňovány jsou trombogenita systému související s aktivací koagulační kaskády a s ovlivněním funkce krevních destiček, dále jsou diskutovány aspekty indukce zánětlivé odpovědi organismu v reakci na mimotělní oběh ať už formou humorální nebo celulární odpovědi. Zabývá se i příčinami deplece krevních elementů a hodnotí některé fyzikální aspekty mimotělního oběhu.

Další kapitola úvodu je věnována možnostem posouzení inkompatibility umělých systémů z hlediska posuzování jejich trombogenity, intenzity zánětlivé odpovědi a možnostem vyšetřování biofilmu na povrchu umělého materiálu. V další kapitole obecné úvodní části jsou diskutovány technické aspekty

mimotělního oběhu z hlediska použitých materiálů, dialyzačního roztoku, použité antikoagulace, pozornost je věnována různým možnostem eliminačních metod a používaných režimům. V závěrečné kapitole úvodní části jsou hodnoceny klinické dopady bioinkompatibility mimotělního oběhu a zmíněny některé budoucí možnosti zvyšování kompatibility mimotělních systémů.

Základní problematika sledovaná v rámci vědecké práce MUDr. Jana Mareše, Ph.D. je studium aspektů bioinkompatibility dialyzačních membrán, zejména jejich prozánětlivých a trombogenních účinků. Ve své stěžejní práci publikované v *Kidney International* prezentuje výsledky vyhodnocení eluátu polysulfonových membrán po provedené dialyzační proceduře. Proteomickou analýzou biofilmu z tohoto eluátu autor prokázal vysoce selektivní adsorpci fikolinu-2 na dialyzační membránu. Tento protein, který patří do rodiny lektinů, je důležitou složkou neadaptivní imunity se schopností spustit kaskádu komplementu v rámci zánětlivé humorální odpovědi organismu. Při kontaktu s dialyzační membránou se zřejmě uplatňuje rozpoznání cizích struktur specializovanými lektinovými receptory a alternativní cesta aktivace komplementu slouží pouze k amplifikaci procesu. V další práci, která je přiložena a která je připravována k publikaci se autor zabývá jiným aspektem biokompatibility – rozdílným trombogenním profilem různých antikoagulačních látek, citrátu a heparinu.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

1. Re-use dialyzátoru se zdá v evropských podmínkách opuštěn. Snižuje účinnost následných dialýz, na druhou stranu zvyšuje biokompatibilitu membrán a zlevňuje léčbu. Existují nějaká data dokládající vliv snížené účinnosti dialyzátoru při jeho opakovaném použití na mortalitu pacientů v porovnání s jeho jednorázovým použitím?

#### **Závěr**

Habilitační práce MUDr. Jana Mareše, Ph.D. je výsledkem dlouhodobé klinické a výzkumné práce na poli biokompatibility mimotělního oběhu a hemodialýzy. Nejvýznamnější výsledky byly publikovány v časopisech s velmi dobrým impakt faktorem, byť jsou tyto práce, u nichž je uchazeč prvním autorem, již poněkud staršího data. Po stránce formální mám k práci výše zmíněné výhrady, které jsou však bohatě vyváženy vyšší impakt faktorů publikovaných prací. Doporučuji proto přijmout habilitační práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Janu Marešovi, Ph.D. titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 26.6. 2017.

doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.  
vedoucí nefrologického oddělení  
III. interní klinika-NRE  
FN a LF UP Olomouc  
I.P. Pavlova 6, 775 20  
karel.krejci@fnol.cz