

Hodnocení Habilitační práce MUDr. Martina Ošťádala Ph.D.:

Současný pohled na léčbu a patogenezu *Pes Equinovarus Congenitus*.

Předkládaná habilitační práce MUDr. Martina Ošťádala Ph.D. z Ortopedické Kliniky 1. LF UK nemocnice Na Bulovce, „Současný pohled na léčbu a patogenezu *Pes Equinovarus Congenitus*“ je presentovaná klasickou formou tj. Úvodem a Obecnou charakteristikou vrozených vad končetin, dále kapitolou Vrozené deformity nohy a podrobnějším rozbohem současného stavu klasifikace, léčby a rehabilitace *Pes Equinovarus Congenitus*. V dalších kapitolách jsou pak popsány vlastní zkušenosti s léčbou *Pes Equinovarus Congenitus*. Zvláštní pozornost je v předkládané práci věnovaná především kapitole Možné patogenetické mechanizmy, které se při vzniku *Pes Equinovarus Congenitus* uplatňují. To vše je na 50-ti stranách textu a na dalších deseti stranách jsou citace literatury ze zahraničních odborných časopisů. Jako příloha jsou pak uvedeny 4 publikace. Tři z nich v mezinárodních vědeckých časopisech a jeden přehledný článek v Ortopedii. Ve všech je MUDr. Ošťádal uveden jako první autor.

Presentovaná práce je psaná jasně a srozumitelně, obsahuje šest tabulek a 40 obrázků a 96 citací literatury. Z celého textu je zřejmé, že autor dovede předkládanou problematiku jasně a srozumitelně prezentovat a má tak dobré předpoklady pro pedagogickou práci.

Z předkládané habilitační práce bych zvláště ocenil kapitolu 6 „Možné patogenetické mechanizmy, uplatňující se při vzniku *Pes Equinovarus*, která vychází z vlastních klinických zkušeností, ale jasně prokazuje, že její patogeneza nebyla dosud objasněna, protože se jedná o velmi komplexní a složitý proces, který vyžaduje studovat embryonální i postnatální vývoj dolní končetiny a získat informace o řadě endogenních i exogenních faktorů, které tento proces ovlivňují.

V literatuře existují údaje, které prokazují, že pro embryonální i fetální vývoj svaloviny má významný vliv složení extracelulární matrix. Také u svalových dystrofií byly pozorovány změny ve složení kolagenových struktur, především těch, které hrají významnou roli při organizaci fibril a architektury svalu. Proto se dr. Ošťádal zaměřil ve spolupráci s pracovištěm, které má k dispozici moderní metodiky pro proteomickou analýzu, především na hodnocení proteinového složení extracelulární matrix v bioptických vzorcích svalové tkáně pacientů.

V bioptických vzorcích pacientů se podařilo identifikovat 23 různých proteinových molekul především různých kolagenů dále pak glykany, Fibromodulin, Periostin, Asporin, Versican, Tenascin a řadu dalších. U všech těchto bílkovinných molekul lze v literatuře dohledat, že hrají významnou roli při formování svaloviny a stejně tak různým způsobem se projevují jejich změny u různých svalových dystrofií.

Proteomická analýza bioptických vzorků pacientů prokázala změny v proporcích jednotlivých frakcí kolagenů, především u kolagenu typu I, III a VI a potvrdila tak, že pro řešení patogeneze, kromě biologických, genetických a morfologických parametrů je třeba získat i podrobnější údaje o biochemických změnách, které probíhají na buněčné i sub celulární úrovni a to jak ve svalové tak i pojivové tkáni. Nové poznatky získané proteomickou analýzou extracelulární matrix bioptických vzorků svalové tkáně pacientů, sice přispívají k objasňování mechanismů patogeneze „*Pes Equinovarus*“, ale ukazují, o jak složitý proces se jedná. A to byla pozornost zaměřena pouze na formativní úlohu kolagenních struktur. Při tom, jak je v habilitační práci uvedeno poruchy funkce myocytů při různých svalových dystrofiích mohou být ovlivňovány i poruchami energetického metabolismu a případně i dalšími faktory jako např. vaskularizace nebo inervace.

Je třeba velmi kladně hodnotit, že se MUDr. Ošťádalovi podařilo skloubit náročnou práci lékaře na klinice se zájmem proniknout hlouběji do pathogenezy mechanismů, které se podílejí jak na orgánové tak i na buněčné a molekulární úrovni na vzniku a rozvoji onemocnění, které léčí. Cílem bylo, získat nové poznatky, které by umožnily zkvalitňovat jak diagnostiku, tak

terapii. Tato činnost by měla být významnou součástí klinického výzkumu, a je nezbytná i pro přenos poznatků základního výzkumu do klinické praxe.

Tato habilitační práce jasně prokazuje, jak složitý úkol představuje objasnění patogenetických mechanismů, které se podílejí při vzniku „*Pes Equinovarus*“ a že k jeho objasnění bude třeba široké mezioborové spolupráce kliniků s řadou oblastí základního výzkumu. Tato práce také jasně prokazuje, jaké možnosti poskytuje sféře základního výzkumu objasňování patogenetických mechanismů daného onemocnění. Základní výzkum dostává k dispozici modelový systém, který si nemusí připravovat složitými postupy genetických manipulací a navíc se jedná o poznání mechanismu patogeneze konkrétního onemocnění.

Předkládané poznatky by bylo třeba využít jako podklad pro přípravu grantové aplikace. To by umožnilo dále rozvinout získané poznatky a přispět jak k diagnostice a léčbě ale i k objasňování základních procesů v oblasti morfogeneze, metabolismu a funkční aktivity dané tkáně.

Závěr.

Předkládanou habilitační práci MUDr. Martina Ošťádala doporučuji přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Martinu Ošťádalovi titul docent pro obor ortopedie.


RNDr Zdeněk Drahota, DrSc

Fyziologický ústav AVČR

V Praze dne 20. 9. 2017.