



Posudek disertační práce „Úloha adrenergní signalizace v adaptivním mechanismu kardioprotekce vyvolané chronickou hypoxií“

Disertant: Mgr. Klára Hahnová, Katedra fyziologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Viničná 7, 128 43 Praha 2

Studijní program: Fyziologie živočichů

Oponent: prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D., Fyziologický ústav LF MU, Kamenice 5, 625 00 Brno

Předložená disertační práce sestává ze 105 stran textu; její integrální součástí jsou přílohy reprezentované pracemi publikovanými v časopisech s impaktním faktorem. Práce je členěna standardním způsobem. Teoretická část plně pokrývá téma disertační práce a zaměřuje se jak na kardioprotekci zahrnující fyzickou aktivitu, conditioning a hypoxii, resp. adaptaci na chronickou hypoxii. Disertantka věnuje v této části pozornost také molekulárním mechanismům a molekulám, které v kardioprotekci hrají významnou úlohu, ať to je oxid dusnatý, reaktivní formy kyslíku, nebo stav antioxidačního systému ovlivňující potažmo také redoxní stav buněk. Zvláštní pozornost je věnována adrenergní signalizaci, která je z pohledu kardioprotekce zajímavým a rovněž klinicky vysoce relevantním tématem. K teoretické části mám jednu drobnou formální připomínku – bylo by vhodné doplnit text vhodnými a výstižnými schématy, která jsou často schopná nahradit množství textu a která usnadňují čtenáři orientaci v dané problematice. Následuje kapitola „Cíle disertační práce“. Cíle práce jsou jasně a výstižně definovány v jednotlivých dílčích specifických cílech. Následuje „Seznam vlastních publikací“. Tato kapitola uvádí publikace vztažené k tématu disertační práce, z nichž některé jsou součástí přílohy. Disertantka uvádí autorství, resp. spoluautorství pěti publikací (na třech publikacích jako první autor) v časopisech s impaktním faktorem. Kapitola „Materiál a metody“ uvádí přehled a popis použitých metod. Použité metody jsou vysoce sofistikované a relevantní vzhledem k vlastním experimentálním cílům. Následuje kapitola „Výsledky“, která jasně a srozumitelně představuje výsledky jednotlivých specifických cílů disertační práce. Zde nezbývá než konstatovat, že většina výsledků již byla publikována, prošla tedy náročným oponentním řízením, což velmi usnadňuje roli oponenta. V kapitole „Diskuze“ disertantka vhodně a jasně diskutuje dosažené výsledky specifických cílů práce s dostupnými, převážně recentními literárními zdroji. Zde si dovoluji konstatování, že velmi oceňuji stručnou, ale přitom jasnou a výstižnou formu diskuze. Pro oponenta je velmi obtížné a do jisté míry i nudné číst rozvěklou, nic neřikající diskuzi, což však není případ předložené disertační práce. Následuje „Závěr“ se stručným shrnutím dosažených výsledků a „Seznam použité literatury“, který uvádí převážně recentní literární zdroje.

Z předložené disertační práce vyplývá, že všechny stanovené cíle byly splněny, a to za použití vhodných a sofistikovaných metodických přístupů. Disertant zvládl všechny metodiky nezbytné pro úspěšné řešení dané problematiky. Disertační práce je velmi zajímavá, navíc přináší nové, originální výsledky, které již byly navíc publikovány ve formě publikací v časopisech s impaktním faktorem.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Dotazy a připomínky k práci:

1. V teoretické části se disertantka věnuje chronické hypoxii ve vztahu k molekulárním mechanismům; uvádí zde oxid dusnatý, reaktivní formy kyslíku a antioxidanty. Domnívám se, že by více pozornosti zasluhovaly glutathion a metallothioneiny. Mají tyto látky význam v adaptaci na chronickou hypoxii?
2. Jak již konstatuji výše, disertantka v teoretické části zmiňuje reaktivní formy kyslíku a jejich duální roli během ischemie/reperfuze. Ačkoliv ROS jsou schopny interferovat s řadou signálních drah, některé signální dráhy (MAPK/JNK, PI3K/Akt/mTOR, Nrf2/Ref1, p53-p66Shc, IRE-IRP) jsou přímo ovlivňovány ROS. Jsou dostupné informace o významu těchto signálních drah během adaptace k chronické hypoxii? Ovlivňují případně také chování kardiomyocytů ve vztahu k buněčnému cyklu, resp. G0 fázi, ve které se kardiomyocyty nacházejí?
3. Ovlivňují ROS sensitivitu kardiomyocytů ve vztahu k adrenergní signalizaci? Vztah mezi reaktivními formami kyslíku, β 2-adrenergními receptory a β -arrestiny byly popsány na různých modelech, jsou však dostupné informace z modelových linií kardiomyocytů?
4. Jak by disertantka chtěla rozvíjet danou problematiku v budoucnu a kde vidí nové vědecko-výzkumné možnosti v dané problematice?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce je kvalitní a splňuje požadavky kladené na tento typ práce v daném oboru. Poukazuje na schopnost uchazeče pracovat ve vědeckém týmu, používat sofistikované metody, zpracovat získané výsledky a odpovídajícím způsobem je prezentovat. V souladu s příslušnými paragrafy novely č. 137/2016 Sb. Zákona o vysokých školách (č. 111/1998 Sb.) **doporučuji** práci k obhajobě a po její úspěšné obhajobě **udělení titulu Ph.D.**

prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.

V Brně dne 6. března 2019