

Posudek dizertační práce

Název práce: Úloha adrenergní signalizace v adaptivním mechanismu kardioprotekce vyvolané chronickou hypoxií

Uchazečka: Mgr. Klára Hahnová

Práce Mgr. Hahnové je zaměřena na výzkum změn v komponentách beta-adrenergní signalizace při expozici potkanů kontinuální nebo intermitentní hypoxii, jako modelu hypoxického preconditioningu ischemického poškození myokardu. Téma práce je z klinického i výzkumného hlediska významné, vysoce aktuální a mezinárodně kompetitivní.

Předložená práce má obvyklou strukturu a předkládá výsledky shrnuté do celkem 3 prací publikovaných v impaktovaných časopisech, kde autorka je 2x prvním autorkou. Dále uchazečka dokládá další 2 spoluautorské publikace, které nejsou podkladem předložené disertační práce.

Teoretická – úvodní část je zpracována na 26 stranách (doplněna 3 obrázky) – autorka v ní dokládá orientaci v problematice a schopnost syntézy někdy i protichůdných nálezů do sjednocujících konceptů. Následuje sekce popisující cíle daných experimentů a popisující provedené analýzy, testované hypotézy by mohly být však zřetelněji formulovány. Metodická část zpracovávající přístupy společné pro předložené studie je popsána na 7 stranách, jsou uvedeny hlavní metodické přístupy nutné pro pochopnutí a interpretaci výsledků. Následuje přehledně zpracované shrnutí výsledků jednotlivých prací v českém jazyce s doplněním o četné grafy a přehledně zpracované tabulky (není zde uveden úvod k dané studii ani specifické testované hypotézy, což může ztěžovat čtenáři zasazení dat do kontextu úvah motivujících danou studii – zejména v případě využití potkanů kmene SHR a SHR-mt by takový úvod čtenáři lépe umožnil docenit unikátnost tohoto kmene a docenit výhody jeho využití pro tyto konkrétní experimenty (byť je toto částečně uvedeno v následujícím oddíle). Diskuze je vedena dle jednotlivých specifických cílů a přehledně strukturována, byť někdy zahrnuje spíše prvky úvodu a místy se jedná o verbální shrnutí a reverberaci dat již prezentovaných v oddíle Výsledky v tabulkách a grafech, osobně bych uvítal více interpretačního úsilí a vysvětlení, co dle autorů dané pozorování znamená pro preconditioning či adaptaci na hypoxii v kontextu světové literatury a jaké oblasti zůstávají nezodpovězené či nejasné. Rovněž většina studií má určité limitace omezující interpretaci popsaných dat, tyto by bylo možné též uvést. V části Závěr jsou formulovány hlavní poznatky, které ze studií vyplývají včetně stručného naznačení limitací studií. Seznam použité literatury je poměrně rozsáhlý a dokumentuje, že autorky obsáhla problematiku v dostatečné šíři.

Práce je pečlivě zpracována, graficky působí dobrým dojmem, psána čtivým stylem, spisovným jazykem. **Téma práce je vysoce aktuální a mezinárodně kompetitivní, zejména s ohledem na počet pacientů s ischemickým postižením myokardu.** Autorka dokládá vynikající přehled v dané problematice a prokazuje schopnost provádět náročné experimenty a spolupracovat s ostatními výzkumnými pracovníky. Významným aspektem práce je schopnost autorky kombinovat pokročilé metody k dosažení vytyčených cílů studie. Autorka kromě schopnosti plánovat a interpretovat experimenty také prokázala zručnost jak v rutinních, tak ve vysoce technicky i analyticky náročných metodách.

Autorka v disertační práci uvádí řadu důležitých poznatků, které lze považovat za nové a přispívající k posunu poznání v daném oboru. Zároveň tyto práce představují základ a příslib pro další vědeckou práci autorky.

Základní poznatky, ke kterým autorka došla jsou:

- Expozice hypoxii vedla k poklesu exprese β_1 -adrenergních receptorů v pravé komoře srdeční, zatímco v levé komoře nebyly zjištěny žádné změny v adrenergních receptorech.
- Aktivita adenylátcyklázy stimulovaná Gs proteiny byla po adaptaci na hypoxii snížena v pravé komoře a zvýšená v levé komoře.
- Adaptace na hypoxii zvýšila celkový počet adrenergních receptorů a podíl β_2 -adrenergních receptorů u SHR a snížila celkové množství β -adrenergních receptorů u SHR-mtBN.
- Po expozici hypoxii došlo u SHR-mtBN i SHR ke zvýšení aktivity MAO-A, katalázy a aldehyddehydrogenázy-2.
- Expozice intermitentní hypobarické hypoxii nevedla ke změně celkového počtu beta adrenergních receptorů, ale poměr jednotlivých podtypů výrazně vzrostl v důsledku nárůstu β_2 a poklesu β_1 adrenergních receptorů

Celkově autorka v práci prokázala, že je schopna samostatně kvalitní vědecké práce v celé její šíři a je schopna získané výsledky interpretovat v kontextu současného poznání.

Proto práci jednoznačně doporučuji k obhajobě a doporučuji udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

K práci mám tyto poznámky:

Drobná výtka: Citace literatury v některých méně stěžejních oddílech by mohla být aktuálnější, například v úvodních kapitolách zpracovávající problematiku ischemického preconditioningu a postconditioningu jsou uvedeny téměř výlučně práce starší 10ti let. Podobně i v části zabývající se hypoxií jako stimulem preconditioningu je proporce novějších studií poměrně nízká. Naopak vyzdvihnout je potřeba přehled v publikacích autorů a výzkumných skupin pro samotnou práci zásadních.

Otázky k obhajobě:

- 1) Autorka využívá v experimentech jak normobarické, tak hypobarické hypoxie. V úvodu je uvedeno bez citace, že jedním z faktorů ovlivňujících efekt hypoxie je právě rozdíl normobarická/hypobarická hypoxie – čím jsou tyto expozice odlišné a jakými mechanismy by mohl být způsoben rozdílný efekt těchto hypoxických expozic ?
- 2) Jaké jsou vedlejší účinky expozice setrvalé či intermitentní hypoxii (např. hemodynamické, metabolické, kognitivní, jiné...). Jaké existují limity pro přenos do humánní medicíny?
- 3) Existují data, například z předchozích studií, která by prokazovala účinnost prováděných hypoxických expozic jako metody ischemického preconditioningu?
- 4) Hypoxie je spojena s nezanedbatelným váhovým úbytkem (jak ve studiích autorky, tak ve studiích jiných skupin) – čím je tento úbytek způsoben? Je snížen příjem potravy či ovlivněn bazální metabolismus? Existují data o změně v tělesném složení po expozici hypoxii? V textu se objevuje termín „zpomalený růst“ u zvířat exponovaných hypoxii – lze toto dokumentovat např. uvedením křivek vývoje hmotností během expozice hypoxických a kontrolních zvířat ? Existuje

mechanismus, který by mohl zpomalený růst vysvětlit (poruchy růstového hormonu, štítné žlázy, gastrointestinální poruchy, změny pohlavních hormonů ?)

V Praze dne 18.3.2019

Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.