

Oponentský posudek disertační práce

Vypracoval: doc. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK

Název: Prospektivní studie role oxidačního stresu u akutních intoxikací metanolem

Autor: MUDr. Jiří Hlušíčka

Školitel: doc. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D., FEAPCCT

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína

Předložená disertační práce těží z tzv. metanolové kauzy, která proběhla v České republice v roce 2012 a při které bylo postiženo intoxikací methylalkoholem přes 120 osob, z toho 40 fatálně. Úctyhodný počet 55 osob se podařilo autorům podrobněji analyzovat v rámci prospektivní práce související s činností Toxikologického informačního střediska na Klinice pracovního lékařství VFN a 1. LF UK. Cílem práce bylo zhodnotit roli oxidačního stresu v mechanismech toxického poškození mozku při intoxikaci methanolem, popsat biomarkery oxidativního poškození makromolekul a jejich dynamiku, morfologické změny struktur centrálního nervového systému a zrakové dráhy.

V teoretickém úvodu nás autor koncisně seznamuje s molekulou methanolu a historií zkoumání její toxicity a epidemiologií otrav v celosvětovém měřítku. Popisuje základní mechanismy působení oxidativního stresu a indukce zánětu, obranné buněčné mechanismy, průběh intoxikace, léčbu, příčiny vyšší susceptibility centrálního nervového systému.

V části práce zabývající se vlastní výzkumnou činností si autor dal za cíl zjistit, jakou úlohu má oxidační stres v patogenezi akutního neuronálního poškození CNS a rozvoji dlouhodobých následků otravy a chronických neurodegenerativních procesů ve střednědobém horizontu. Tyto otázky zodpověděl v kontextu souboru prezentovaných čtyř publikací s shrnul v závěru.

Z pohledu mediátorů akutního zánětu je zajímavé zjištění, že při intoxikaci roste hladina leukotrienů více u pacientů, kteří nakonec přežijí bez následků, v porovnání s těmi, kdo mají funkční postižení nebo nález na zobrazovacích metodách. Tento efekt si autoři vysvětlují neuroprotektivním efektem neuroinflamace, která provází prakticky jakékoliv postižení mozku. Rozdíl nebyl prokazatelný u markerů lipoperoxidace ani u markerů oxidativního poškození nukleových kyselin, které ale byly v akutním období zvýšeny v porovnání s jejich hodnotami dva roky poté. U markerů karbonylového stresu se podařilo prokázat jejich zvýšené hladiny v akutní fázi zejména u pacientů se špatnou prognózou a jejich dalšími negativními prognostickými faktory.

Z mého odborného pohledu mě v práci nejvíce oslovila kvantifikace strukturálních změn mozku na MR a změny objemů podkorových struktur. Práce ukázala, že nejvýznamnější

objemové změny lze pozorovat v putamen a v pallidu. Změny vykazují korelaci s markery oxidativního stresu a neurozánětu, ale i tloušťky optického nervu měřeného metodou OCT.

Zásadním nálezem je fakt, že autoři neprokázali rozdíl v prognóze pacientů léčených ethanolem a dražším a méně dostupným fomepizolem. Podání alkoholu je neúčinnější forma laické přednemocniční péče u pacientů, kteří mají zachované vědomí. Jak autor poukazuje, s dostupností této látky (na rozdíl od fomepizolu) u nás problém není.

Práce je završena souhrnem zjištěných poznatků v jednotlivých částech publikovaných samostatně, který odpovídá na otázky, které si autor položil. Práce obsahuje seznam zkratk, obrázků a tabulek. Seznam citované literatury je bohatý, odkazuje na původní zdroje i na recentní publikace, citace mají konzistentní formát. V příloze jsou připojeny publikace, na kterých je práce postavena, in extenso.

Práce je napsána srozumitelně s logickým členěním kapitol a podkapitol a je tak srozumitelná i odborníkům, kteří se v tomto odvětví běžně nepohybují. Tabulky a grafy v práci jsou zpracovány odpovídajícím způsobem a na dostatečné grafické úrovni. Práce je obohacena několika grafickými schémata.

Mezi nedostatky práce lze uvést pouze drobnosti. Některé popisky v obrázcích jsou v anglickém jazyce, byť disertační práce je zpracována v jazyce českém. Nalezl jsem minimum obrátů, jejichž konstrukce vychází z anglického jazyka a v jazyce českém působí těžkopádně (např. „MR-volumetrie mozku má dobrý potenciál stát se zobrazovacím biomarkerem charakteru a závažnosti CNS poškození ...). U citací typu autor-datum je zvykem v seznam literatury neuvádět číslo citace, protože nepřináší žádnou informaci.

Otázky pro obhajobu:

Jakým způsobem byl vybrán panel markerů oxidativního stresu (zkušenosti, dostupnost, cena, kombinace v rámci jedné analýzy)?

Jaký mají obsah methanolu destiláty z pěstiteckých a domácích pálenic v ČR a zda je bezpečné je konzumovat?

Lze pozorovat změny v obsahu železa např. v bazálních gangliích, strukturách mezencefala na MR pomocí SWI u pacientů po intoxikaci metanolem bez viditelného primárního postižení (nekróz) struktur mozku?

Mění se obsah železa jako markeru neuroinflamace a neurodegenerace v určitých strukturách mozku u pacientů s déletrvajícím abúzem destilátů?

Závěr:

Předložená dizertační práce zevrubně pojednává o velmi specifickém tématu akutních intoxikací metanolem, které rozpracovává do detailů z různých úhlů pohledu. Je až neuvěřitelné, že se autorovi a jeho týmu podařilo téma zpracovat v uvedeném rozsahu a rozšířit tak znalosti o mechanismech, které jsou odpovědné za toxické účiny methanolu na centrální nervový systém a jeho odpovědi na tuto noxu. Velkým bonusem práce je i to, že se podařilo vytvořit výzkumný kolektiv spojující více pracovišť.

Práce splňuje všechny náležitosti kladené na tento typ práce, včetně povinných částí a citované literatury. Doktorand prokázal schopnost pracovat samostatně na výzkumných projektech. Proto na základě předložené dizertační práce **navrhují udělení akademického titulu philosophiae doctor (Ph.D.)**.

V Praze, dne 9.3.2020

doc. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.