

## OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce Mgr. Manuely Trojáčkové-Kudlové

### KARDIOCHIRURGICKÁ OPERACE JAKO MODEL ZÁNĚTOVÉ ODPOVĚDI

Oponentský posudek jsem vypracoval na základě podrobného prostudování předložené disertační práce. Disertace má 93 stran vlastní práce a 53 stran příloh, tj. přetisků prací dizertantky vážících se k předloženému tématu. Práce je pečlivě vypracována a obsahuje Seznam použitých zkratk, Úvod, Metodiku, Výsledky, Shrnutí, Diskusi, Závěr, Použítou literaturu a zmíněné Přílohy. Je doplněna tabulkami, grafy a obrázky. Jako cíle práce bylo vytýčeno (1) sledovat vybrané parametry imunitního systému u pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci v průběhu operace a následném pooperačním období, (2) zhodnotit vliv použití mimotělního oběhu na dynamiku a intenzitu změn parametrů imunitního systému, a to zejména s ohledem na rozvoj zánětlivé odpovědi a (3) nalezení parametrů, které by určily nemocné ohrožené rozvojem nežádoucí imunopatologické reakce po kardiochirurgické operaci. Na konci vlastní práce je uveden seznam publikací uchazečky (11 prací, z nich jedna v zahraničním časopise a dvě přijaté do tisku v zahraničí; třikrát je uchazečka uvedena jako první autor – dvakrát v českých publikacích, jednou v práci přijaté do tisku v zahraničí), abstrakta (12 abstrakt) a přednášek (7 titulů). Literatura má celkem 95 citací, většinou velmi recentních a ze zahraničních pramenů.

Při detailním studiu jednotlivých kapitol, jejich obsahu a formulací je pochopitelně možné najít drobné nedostatky, které však nijak neovlivňují dobrý dojem z celé práce. Budou proto uvedeny jenom některé podstatnější z těch, které jsem si při oponentuře poznamenal:

- Třebaže je práce v textu velmi podrobně dokumentována citacemi, ve stručném Úvodu, hlavně na začátku, mi zcela chybí. Byly by tam na místě. Někdy by bylo výhodnější uvádět citace hlavně na konci celého odstavce.
- Autorka trochu plete termíny „parametry imunitního systému“ s „faktory imunitního systému“ nebo s „imunitním systémem“. Např. na str. 6 uprostřed je uvedeno *V průběhu ...operace dochází..k celé řadě změn parametrů imunitního systému. Tyto změny zásadním způsobem ovlivňují...zánětovou odpověď.* Nejsou to změny parametrů, ale změny vlastního imunitního systému, jeho faktorů atd., které odpověď ovlivňují. Uvedu definici parametru podle recentního Nového akademického slovníku cizích slov (2005): *Parametr je veličina charakterizující daný systém nebo proces.*
- Právě tak není přesné např. v Úvodu tvrdit, že *Projevy ischemické choroby srdeční lze příznivě ovlivnit řadou léků a.... atd.*, když podstatou musí být ovlivnění vlastní choroby. Tedy správně by mělo být *Projevy ischemické choroby srdeční a hlavně vlastní chorobu lze....* Totéž na str. 12 dole.
- Rovněž není přesné (rovněž v Úvodu) .... *zánětlivé markery jsou považovány za rizikový faktor pro vznik ischemické choroby...Zánětlivé změny a nikoli markery (tj. pouhé ukazatele) jsou rizikovými faktory. Markery nám je ozřejmují.*
- Na konci úvah na str. 19 o možných imunomodulačních postupech pomocí biopreparátů mně chybí zmínka o biopreparátech ovlivňujících přímo buňky, nejenom solubilní faktory.
- V Metodikách je popsáno uchovávání alikvotů při  $-40^{\circ}\text{C}$ . Nejsm si jist, zda to stačí zabránit funkci proteolytických enzymů.
- Na str. 25 v 2. řádce shora je zřejmě špatná citace.

- Kapitola 1.2.4. (Kardiochirurgická operace jako model zánětové odpovědi) je velice dobře zpracována.
- Na str. 27 by bylo dobré vysvětlit pro nestatisticky, co jsou to „odlehlé“, neodlehlé“ a „extrémní“ hodnoty.
- Na str. 29 nahoře by bylo dobré mluvit raději o „hematopoetických kmenových buňkách“ než „pluripotentních kmenových buňkách“. Ty poslední mohou totiž být také např. ve svalu, mozkové tkáni apod.
- Na grafech 6 a 7 chybí hvězdičky signifikace.
- Používání termínu „imunoregulační index“ je naprosto nevhodné, i když tak ještě stále, naštěstí jen ojediněle některé laboratoře v Česku označují „index CD4/CD8“ (str. 71 dole). Je to český neologismus, nevím kým zcela nevhodně vytvořený a hlavně nijak nevyjadřující a nesmyslně simplifikující komplexnost imunoregulačních dějů v imunitním systému. Nikde ve světové literatuře se tento název nepoužívá, protože necharakterizuje imunoregulační děje.
- Statistika byla dělána velmi pečlivě.
- Je sice v jedné větě uvedeno, že vzorky venózní a arteriální krve se nelišily, ale v jednotlivých výsledcích mohlo být uvedeno, zda jde o venózní nebo arteriální krev.
- Ještě terminologie: místo „marker“ lze užívat hezké české slovo „ukazatel“. Světová literatura používá častěji termín „vrozená imunita“ („innate immunity“) než „přirozená imunita“. „Zánětový“ není špatný termín, i když Slovník spisovné češtiny (2001) i Tezaurus jazyka českého (2007) znají jen „zánětlivý“. Ale nezdá se mi vůbec vhodný termín „vzory“ pro chemické uspořádání molekul, které jsou rozpoznávány pomocí např. Toll-like receptorů a proto doporučuji rovněž stručný termín „struktury“- v angličtině se používá „pattern“, což definuje Webster's Dictionary (2005) jako „an arrangement of form“ nebo „disposition of parts or elements“. Tak např. v Janewayovi najdeme „Receptors with specificity for pathogen surfaces recognize patterns of repeating structural motifs.“

Téma disertační práce bylo zvoleno zcela vhodně, protože jde o problematiku, která je v posledních letech hojně studována a může přinášet závažné informace pro praktické využití v kardiochirurgii. Uchazečka si stanovila cíle práce zcela konkrétně a racionálně. Metody zpracování jsou velice dobré a odpovídají současnému stavu vědy a možnostem zjišťování. Velice precizní je zpracování a diskuse si pečlivě všímala současné světové literatury s jejími někdy rozpornými výsledky. Vlastní práce přinesla řadu zajímavých, nových i prioritních údajů, které jsou velice cenné a znamenají jasný pokrok v této oblasti. Zatím však ještě ani údaje ze světové recentní literatury ani v této práci prezentovaná data nedovolují stanovit přesně parametry, které by určily míru rizika pro kardiochirurgické pacienty. Zde je nutno očekávat další studie, neboť reaktivita imunitního systému je velice komplexní a tím komplikovaná. Autorka správně uvádí, že během kardiochirurgických operací a po nich dochází někdy k aktivaci, jindy zase k útlumu nebo deviaci imunitních funkcí. V každém případě jde o změnu reaktivity. Závěry práce jsou stanoveny velice precizně a koncizně. Lze jasně konstatovat, že předložená disertační práce splnila sledované cíle.

**Jednoznačný závěr:** Doporučuji předloženou disertační práci Mgr. Manuely Trojáčkové-Kudlové k obhajobě.

V Praze dne 17.2.08.

Prof. MUDr. Ivo Hána, CSc.