Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Zuzany Charvátové

„Odolnost nezralého srdečního svalu k nedostatku kyslíku“

Disertační práce má 84 stran včetně literárních odkazů. Práce je členěna zvyklým způsobem a dostatečně dokumentována 25 obrázky a 9 tabulkami.

Již v úvodu je třeba zdůraznit, že práce Dr. Charvátové vznikla na pracovišti, které se vývojovou kardiologií zabývá mnoho let a dosáhlo na tomto poli řady vynikajících výsledků. Bohaté zkušenosti školicí laboratoře tak vytvořily solidní východisko pro disertační práci; bylo na co navazovat a Dr. Charvátová této skutečnosti plně využila.

V úvodní části práce autorka stručně zdůvodňuje význam vývojových experimentálních studií pro klinickou kardiologii. Literární přehled má 4 samostatné kapitoly. V první z nich se autorka podrobně zabývá vývojem názorů na ontogenetické změny citlivosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku; přísně přitom odlišuje hypoxické a ischemické změny, které se z patogenetického hlediska zásadním způsobem liší. Druhá kapitola se zabývá nepočetnou literaturou, vysvětlující možnosti protektivního ovlivnění nezralého myokardu. V této souvislosti je třeba zdůraznit, že právě z krčského pracoviště vyšly první původní práce, které se touto problematikou zabývaly. Třetí kapitola otevírá novou, dosud nestudovanou otázku v této oblasti: jak může odolnost srdečního svalu v průběhu vývoje ovlivnit patologický stav, jakým je vrozená systémová hypertenze. A konečně čtvrtá kapitola shrnuje současné sporé údaje o tom, jaké mechanismy jsou za vysokou odolnost nezralého srdce odpovědné. Zvláštní pozornost věnuje možné úloze mitochondrií, které byly v této souvislosti dlouho neprávem opomíjenou buněčnou organelou. Pracovní hypotézy a jednotlivé etapy disertační práce jsou pak logickým vyústěním předchozích úvah.

Metodický záběr autorky je bohatý – sahá od pokusů na celých zvířatech (potkanech), na isolovaném neonatálním srdci, přes biochemické analýzy až k některým molekulárně biologickým technikám. Jejich zvládnutí je jistě důkazem laboratorní zručnosti Dr. Charvátové. První část výsledků doplňuje již publikovaná vývojová data o zajímavé podrobnosti: odpovídá na otázku jak délka ischemie ovlivní stupeň odolnosti a možnost

ochranného působení ischemického preconditioningu. Vyvrací rovněž námitku, že odolnost neonatálního srdce by mohla být ovlivněna nízkou tělesnou hmotností, vyvolanou nedostatečným příjmem mateřského mléka. Zcela prioritní je zjištění, že kardioprotektivní efekt adaptace na chronickou hypoxii lze u mláďat kompletně zrušit podáním blokátorů angiotensinových AT1 receptorů.

Těžiště práce vidím v dalších dvou výsledkových kapitolách. Jedním ze závažných problémů současné experimentální kardiologie je skutečnost, že otázky jsou studovány téměř výhradně na zdravých zvířatech; interpretace takových dat je mnohdy velmi obtížná. Dr Charvátová si pro své další pokusy zvolila zvířata s esenciální hypertenzí a došla k závěru, že možnost protektivního ovlivnění neonatálních hypertenzních zvířat se od konvenčních zdravých kmenů zásadním způsobem liší.

Za vrchol celé disertace pak považuji kapitolu poslední, která poprvé prokázala, že úloha mitochondrií v ischemicko- reperfusním poškození nezralého srdce je významně jiná než v srdci dospělých jedinců. Tyto výsledky by mohly přispět k vysvětlení ontogenetických rozdílů v odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku. Rozhodně by stálo za to ověřit tento významný nález i na vzorcích lidských srdcí, odebraných pacientům při operacích vrozených cyanotických vad. Jak vyplývá ze seznamu prací, autorkou publikovaných, dvě poslední kapitoly na své zveřejnění teprve čekají. Vzhledem k aktuálnosti problematiky doporučuji, aby se tak stalo co nejdříve. Jsem si jistý, že budou uveřejněny v zahraničních impaktovaných časopisech.

K práci mám tyto připomínky a otázky:

(i) při úvahách o klinickém významu experimentálních prací o vyvíjející se odolnosti k nedostatku kyslíku postrádám již v úvodu zmínku o cyanotických vrozených vadách srdečních;

(ii) co je známo o vývojových rozdílech ve funkci lidských srdečních mitochondrií?

(iii) co je známo o možných pozdních důsledcích neonatální hypoxie srdečního svalu?

Závěr:

Disertace se zabývá velmi aktuální oblastí současné experimentální kardiologie, která má svůj nepochybný klinický dopad. Autorka přinesla řadu prioritních údajů o vývojových změnách odolnosti srdečního svalu k nedostatku kyslíku; část z nich již byla publikována v časopisech s IF, část z nich na publikaci dosud čeká. Dr Chravátová prokázala hluboké znalosti nelehké problematiky; k jejímu studiu zvládla i nezbytné obtížné techniky. Práce jednoznačně splnila požadavky na doktorskou disertační práci kladené a doporučuji, aby po úspěšné obhajobě sloužila jako podklad udělení titulu PhD.

V Praze dne 26.3.2008

MUDr. J. Škovránek, CSc
vedoucí primář
Dětské kardiocentrum a