

Oponentská posudek disertační práce MUDr. Hany Mrázkové s názvem:

Role volných kyslíkových radikálů v ischemicko-reperfúzním poškození při plicní transplantaci a možnosti prevence radikálového poškození.

Autorka v rámci své disertační práce se zabývá otázkou využití nebijících dárců u transplantace plic, což je vysoce aktuální otázka zejména v době, kdy roste počet nemocných indikovaných k transplantaci plic a počet dárcovských orgánů pro transplantace plic stagnuje nebo spíše klesá. Proto se jeví využití plic dárců s nebijícím srdcem jako optimální řešení v současném nedostatku orgánů pro plicní transplantace. Autorka si zvolila velmi náročnou experimentální práci, kdy na zvířecím modelu potkanů kmene Wistar sledovala možnosti protektivního vlivu hyperkapnické ventilace během období teplé ischemie a/nebo během období reperfúze u tzv. ex vivo lung perfusion (EVLV) a ve druhé části experimentu pak posuzovala vliv pohlaví na ischemicko-reperfúzní poškození plic při EVLV. Autorka vycházela ze současných znalostí a navázala na předchozí poznatky výzkumu na vlastním pracovišti.

V první fázi studie se snažila odpovědět na otázku:

1. zda hyperkapnická ventilace bude mít protektivní účinky na poškození plicní tkáně volnými kyslíkovými radikály u EVLV modelu.
2. zda má hyperkapnická ventilace stejný protektivní účinek pokud je použita v období teplé ischemie nebo jen v období reperfúze.

Experiment na potkanech kmene Wistar (samci) byl prováděn přísně v souladu se směrnicemi Evropského společenství pro pokusná zvířata. Celkově byly provedeny experimenty na 42 pokusných zvířatech. Výsledky pak byly důsledně statisticky zpracovány.

V první části experimentu autorka zjistila, že ventilace hyperkapnickou směsí plynů během období reperfúze omezuje rozvoj plicního edému po vystavení plicní tkáně teplé ischemii. Toto zjištění je zásadní pro funkci plic odebraných z nebijícího dárce a potvrzuje, že ventilace hyperkapnickou metodou bude mít zásadní význam i v následné klinické části výzkumu. Dalším zjištěním výzkumu bylo, že ventilace hyperkapnickou směsí plynů během období reperfúze má ochranný účinek na transportní schopnost plicní tkáně pro kyslík po vystavení plicní tkáně v období teplé ischemie. Toto je další zásadní zjištění pro klinickou praxi a využití transplantace plic z nebijícího dárce v klinice. Posledním zjištěním v první části experimentu bylo, že hyperkapnická ventilace nemá ochranný účinek při ventilaci po dobu teplé ischemie.

V druhé části experimentu se autorka zabývala vlivem pohlaví na ischemicko-reperfúzní poškození plic:

V této skupině celkem použila 24 pokusných zvířat – potkanů kmene Wistar. Jednalo se vždy o dvě skupiny dospělých samců a rovnocenné dvě skupiny dospělých samic. Tato fáze experimentu potvrdila pohlavně vázaný rozdíl transportní schopnosti kyslíku po ischemicko-reperfúzním poškození u dárců s nebijícím srdcem. Podstatně vyšší schopnost okysličení mají experimentální plíce samic oproti samcům. Rovněž byl prokázán významný ochranný účinek samičího pohlaví při rozvoji vaskulární rezistence, což je opět velmi podstatné pro klinickou transplantaci plic z dárců s nebijícím srdcem. Dále autorka prokázala, že vyšší oxidační stres měla experimentální skupina samců oproti experimentální skupině samic. Dá se

proto předpokládat, že výsledky této studie budou velmi závažné i pro vlastní klinickou transplantaci plic z dárců s nebijícím srdcem v hodnocení obou typů pohlaví.

Autorka ve své disertační práci jednoznačně prokázala schopnost vědecké práce. Velmi oceňuji, že její práce byla provedena na experimentálním zvířecím modelu, což patří v současnosti v oblasti chirurgických oborů k velmi náročným pracím s velmi významným impaktem pro vlastní klinickou práci. Nepochybně tato experimentální práce bude mít výstupy pro každodenní klinickou praxi zejména v době, kdy budou zaváděny odběry plic z dárců s nebijícím srdcem do klinické praxe plicních transplantací. Z výše uvedeného hodnotím kvalitu této disertační práce a zejména myšlenku disertační práce velmi kladně a je mým osobním přáním, aby v této práci bylo dále pokračováno například v rámci klinického experimentu.

Na základě výše uvedeného doporučuji, aby MUDr. Haně Mrázkové po úspěšné obhajobě disertační práce byl udělen titul PhD. v oboru Chirurgie.

K autorce mám následující dotazy:

1. Ovlivnění oxidačního stresu je základním procesem pro úspěšné transplantování plic zejména u orgánů, které jsou postižené ischemicko-reperfúzním stavem tak jako tomu je u dárců s nebijícím srdcem. Autorka jasně prokázala, že hyperkapnická ventilace je možností, jak ovlivnit ischemicko-reperfúzního poškození. Chtěl bych se autorky zeptat, jaký má názor na perioperační intravenózní podávání některých „zametačů“ volných kyslíkových radikálů a zda uvažuje o studii, která by se touto technikou ochrany plicní tkáně před ischemicko-reperfúzním syndromem zabývala.
2. Experimentální práce položila jasný základ pro zavedení plicní transplantace z dárců s nebijícím srdcem. Jak se dívá autorka na možnosti pokračování její práce v oblasti již klinického experimentu a následně klinicky ověřené metody transplantace plic z nebijících dárců na vlastním pracovišti.

V Plzni, dne 12. prosince 2016



prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
přednosta chirurgické kliniky FN Plzeň
proděkan pro vědu a výzkum LF UK v Plzni