

## **Oponentský posudek disertační práce MUDr. Michala Smetany:**

### **Pohlavní rozdíly v apoptóze v myokardu u pacientů po transplantaci srdce.**

Předložená práce MUDr. Michala Smetany byla vypracována na Klinice kardiovaskulární chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze pod vedením Doc. MUDr. Ondřeje Szárszoie, Ph.D. Byla vytvořena na základě dvou článků publikovaných ve *Physiological Research* (IF: 1.46), z nichž v jednom případě je Dr. Smetana prvním autorem. Doktorand se dále podílel na dalších dvou vědeckých publikacích vypracovaných v IKEM, které však přímo s tématem disertační práce nesouvisí.

Práce se zabývá vlivem pohlaví na rozsah apoptózy v myokardu u pacientů po transplantaci srdce. Hlavní část disertační práce, literární přehled (celkem 35 stran včetně hypotéz a cílů práce), je členěn do pěti kapitol. První tři seznamují čtenáře se základními pojmy a ději týkající se ischemie myokardu a procesy vedoucí k zániku kardiomyocytů. Zde je věnována velká pozornost především apoptóze, jejíž úlohou v souvislosti s transplantací srdce se autor ve své badatelské činnosti zabýval. Je třeba ocenit snahu tento komplikovaný děj prezentovat do hloubky, nicméně srozumitelně. Další kapitola se zabývá otázkou pohlavních rozdílů v kardiovaskulárním systému a to jak za fyziologických, tak patofyziologických podmínek. Konečně poslední kapitola je věnována selhání dárcovského štěpu po transplantaci srdce. Souhrnně bych rád konstatoval, že se Dr. Smetanovi podařilo v literárním přehledu nadstandardně a čtivě zpracovat komplikované téma úlohy apoptózy v kardiovaskulárních onemocněních, k čemuž přispívá i řada obrázků a schémat. Je pravdou, že po formální stránce se v textu dají najít příležitostné překlepy nebo nepřesnosti (např. používání slova krysa místo potkan nebo vápník místo vápenaté ionty), tyto „prohřešky“ však nemají zásadní vliv na jinak celkově dobré hodnocení literárního přehledu.

Po jasně definované hypotéze a cílech disertační práce následuje 22 stran metodických poznámek a výsledků, které jsou prezentovány po jednotlivých studiích a bohatě dokumentovány tabulkami, grafy a obrázky, které jsou logicky uspořádané a chronologicky odpovídají na kladené cíle disertační práce.

Za hlavní nálezy práce Dr. Smetany považuji následující poznatky:

- 1) U žen s transplantovaným srdcem od ženských dárců byly zjištěny významně vyšší plazmatické koncentrace troponinu T v prvním pooperačním týdnu v porovnání s muži s transplantovaným srdcem od mužských dárců.
- 2) U mužů s transplantovaným srdcem od ženských dárců byla histologicky prokázána vyšší exprese kaspázy-3 v různých časových intervalech od transplantace. Pohlaví příjemce allograftu ovlivnilo, kdy se tyto změny projeví.
- 3) Analýza markerů buněčné smrti, zvláště pak apoptózy, neprokázala kauzální souvislost s rozvojem primárního selhání štěpu po transplantaci.

Závěrečná část disertační práce, diskuze (10 stran, včetně Závěrů), kriticky hodnotí dosažené výsledky v kontextu s aktuální světovou literaturou. Stejně tak jako v případě literárního úvodu bych rád vyzdvihl snahu autora komplexně zhodnotit výsledky vlastní vědecké práce a přitom udržet srozumitelnost a přehlednost textu.

Předloženou disertační práci považuji za dílo, které splňuje požadavky kladené na PhD studenta a ve kterém se autor vyvaroval zásadních pochybení.

K autorovi mám následující otázky:

- 1) Odmítnutí dárcovského štěpu je otázkou pouze ischemie srdce nebo se na něm podílí i jiné děje, např. zánět nebo oxidační stres? Jakou úlohu mohou hrát v procesu primárního selhání štěpu po transplantaci mitochondrie, které jsou klíčové pro aktivaci vnitřní apoptotické dráhy a mimo jiné se mohou významným způsobem podílet na ovlivnění ischemické tolerance srdce?
- 2) Jak uvádíte na str. 38, ztráta myokardiální tkáně u mužů je kompenzována hypertrofickým růstem myocytů. Liší se tedy u mužů a žen resp. samců a samic srdeční kapilární hustota?
- 3) Předpověď selhání štěpu je poměrně složitá, jak bylo uvedeno ve vaší práci. Nabízí se tu proto možnost, pokusit se ošetřit dárcovské srdce mimotělní perfuzí před transplantací (a tak snížit pravděpodobnost selhání štěpu), což je v současné době tématem řady výzkumů zabývajících

se využitím srdcí od dárců po nezvratné zástavě oběhu (DCD). Můžete tuto strategii blíže okomentovat v kontextu s vaším výzkumem apoptózy? Lze ovlivnit apoptotické děje u DCD srdcí?

Z pohledu oponenta je patrné, že výzkumná práce MUDr. Michala Smetany vedla k získání důležitých výsledků, které byly publikovány v odborných periodikách s IF. Po formální i odborné stránce nemá práce zásadní nedostatky. Domnívám se proto, že disertace splňuje kritéria kladená na tento typ vědecké práce, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě a MUDr. Smetanovi udělit titul Ph.D. za jménem.

V Praze dne 2. 9. 2018



RNDr. Jan Neckář, Ph.D.  
Fyziologický ústav AV ČR