



UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta
v Hradci Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: Úloha mitochondriálního genomu v kardioprotektivních mechanismech indukovaných adaptací na chronickou hypoxii

Student DSP: Mgr. Iveta Nedvědová

Studijní program: P1521 Fyziologie živočichů

Školící pracoviště: Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Oponent: MUDr. Dana Čížková, Ph.D.
Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Dizertační práce se zabývá úlohou mitochondriálního genomu v kardioprotektivních mechanismech indukovaných adaptací na chronickou hypoxii. Studium kardioprotektivních mechanismů považují za velmi aktuální, neboť ischemická choroba srdeční patří mezi nejčastější příčiny smrti a významně snižuje kvalitu života pacientů ve vyspělých zemích.

Studentka si stanovila za hlavní cíl přispět k poznání role mitochondriálního genomu v srdci adaptovaném na kontinuální chronickou normobarickou hypoxii, jež má prokázaný kardioprotektivní efekt, u potkana se spontánní hypertrofií myokardu a od něj odvozeného konplastického kmene s mitochondriálním genomem od vysoce odolného kmene Brown Norway. K dosažení hlavního cíle byly stanoveny 4 dílčí cíle, které spolu logicky souvisí. Zvolené cíle jsou rozsáhlé a odborně náročné.

V úvodní části disertační práce autorka zpracovala podrobnou rešerši odborné literatury týkající se kardioprotekce, chronické hypoxie, energetického metabolismu srdce, reaktivních forem kyslíku a antioxidačního systému, adrenergní signalizace v srdci a mitochondrií. Charakterizovala také kmeny potkanů použité pro experimenty. Úroveň této kapitoly dokládá odbornou vyzrálou autorky. Věnovala se cílevědomému uspořádání literárních poznatků podle plánovaného rozvržení cílů disertační práce a v citacích se propracovala až k roku 2018, přičemž seznam literatury dosahuje úctyhodného čísla přes 250 údajů.





UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta
v Hradci Králové

Podrobně popsané metody umožnily studovat vybrané charakteristiky na úrovni mRNA transkriptů, proteinů, enzymů i tkáně, což odpovídá současnému trendu zaměření na interdisciplinární chápání vědeckých problémů. Využití spontánně hypertenzních potkanů a od nich odvozeného konplastického kmene s mitochondriálním genomem od vysoce odolného kmene Brown Norway poskytuje jedinečný, vhodně zvolený, model pro studium změn v kardioprotektivních mechanizmech navozených adaptací na kontinuální chronickou normobarickou hypoxii. Použité laboratorní analytické metody jsou v laboratoři svalové fyziologie rutinně zavedené, což poskytlo studentce možnost získat správné vlastní laboratorní dovednosti.

Vynikající úroveň dosažených výsledků a diskuze dokládá jejich publikace v kvalitních odborných impaktovaných časopisech.

Disertační práce je vypracovaná na kvalitní úrovni. Obsahuje potřebné množství dat, obrázků, tabulek, grafů a rozsáhlý seznam použité literatury a zdrojů. Formální úprava a jazyková úroveň odpovídá charakteru disertačních prací. V práci se vyskytují jen drobné překlepy a nepřesnosti, které mohly být při pečlivější kontrole textu odstraněny, např. na str. 27, řádku 9 je uveden v závorce obr. 3, ale problematiku adrenergní signalizace v srdci znázorňuje obr. 4. Netýkají se však odborné a kvalitativní úrovně práce. Studentka se také mohla vyvarovat některých anglických výrazů nebo z angličtiny odvozených výrazů, které by mohly být vyjádřeny v českém jazyce, např. na str. 19 slovo „pathway“, na str. 21 slovo „pool“, na str. 19 „upregulace“, na str. 29 „overexpres“. V seznamu literatury nacházím jednu nekompletní citaci (str. 85, 2. citace) a několik odchylek ve formátu citace (např. str. 83, 1. citace, str. 85 9. citace).

V kapitole 4. Výsledky, v podkapitole 4.1. (na str. 48) autorka uvádí, že chronická normobarická hypoxie zmenšuje velikost infarktu myokardu, což dokládá grafickým znázorněním výsledků (obr. 9). Také hned na začátku kapitoly 6. Závěr konstatuje, že z provedených analýz ve studii Neckar et al., 2017 vyplývá, že mitochondriální genom BN potkanů pozitivně moduluje kardioprotektivní efekt chronické kontinuální hypoxie u SHR, který se projevuje snížením infarktu myokardu, ... Metodika modelu infarktu myokardu na potkanu a také metoda stanovení velikosti infarktu myokardu není však v kapitole věnované použitým metodikám popsána. Přestože tyto metody nejsou pro splnění cílů dizertační práce klíčové, prosím autorku o jejich stručný popis.





UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta
v Hradci Králové

V kapitole 6. Závěr autorka zmiňuje, že regulace exprese *Akt2* by mohla být potencionálním cílem farmakoterapie. V souvislosti s možným systémovým podáním takového farmaka mě napadá otázka, zda byl popsán efekt této kinázy nebo studované signální dráhy Akt/GLUT/HK v dalších orgánech a tkáních organismu.

Poslední dotaz směřuje k enzymu monoaminoxidáze A a citaci v kapitole 5. Diskuze na str. 71, kde je uvedeno, že terapeutická inhibice monoaminoxidázy A může být cílem léčby srdečních onemocnění (Kaludercic et al., 2011). Reverzibilní inhibice monoaminoxidázy A se terapeuticky využívá v léčbě deprese. Stručně popište účinky této léčby, tzn. inhibice monoaminoxidázy A, na myokard.

Předložená práce po obsahové a formální stránce splňuje požadavky kladené na dizertační práci. Doktorandka splnila hlavní i dílčí cíle práce. Prokázala dobré znalosti odborné literatury i laboratorních metod potřebných k řešení dané problematiky, tudíž schopnosti pro samostatnou vědeckou práci. Práce má široký odborný rozsah a považuji ji za zdařilou. Doporučuji proto dizertační práci k obhajobě a po jejím úspěšném ukončení **navrhuji udělit Mgr. Ivetě Nedvědové titul doktora filosofie (Ph.D.).**

V Hradci Králové, dne 15. listopadu 2018

MUDr. Dana Čížková, Ph.D.

