

Oponentský posudek na habilitační práci MUDr. Jany Radošinské, Ph.D.

„ÚLOHA MATRIXOVÝCH METALOPROTEINÁZ A DEFORMABILITY ERYTROCÝTOV V PATOGENÉZE KARDIOVASKULÁRNÝCH OCHORENÍ“

Habilitační práce MUDr. Radošinské je založena na již vydaných pracích autorky se dvěma společnými tématy – matrixové metaloproteinázy a deformabilita erytrocytů. V naprosté většině (8 z 10 publikací) se jedná o práce in extenso, jednou o short communication a jednou o přehledovou práci. Všechny publikace, které tvoří součást tohoto habilitačního spisu, prošly standardním recenzním řízením a kromě jediné byly publikovány v časopisech s impakt faktorem. Nepovažují tedy ani za nutné, ani za vhodné se vyjadřovat k hypotézám, zvoleným metodikám a postupům, výsledkům či jejich interpretaci v jednotlivých publikacích. Můj posudek je zaměřen na práci jako celek a na zakomponování dříve publikovaných článků do rámce habilitační práce.

Habilitační práce MUDr. Radošinské je sepsána kultivovaným jazykem (pokud to mohu posoudit), text je čtivý a čtenář se v něm snadno orientuje. Dílo netrpí typickými nešvary současného písemného projevu – překlepy, špatnou interpunkcí, anglikanismy či nadměrným používáním cizích slov a laboratorní hantýrky.

Habilitační spis sestává ze zhruba 30 stránek textu, rozděleného na úvodní textovou část a komentáře k jednotlivým pracím. V *Úvodu* MUDr. Radošinská v krátkosti uvádí čtenáře do problematiky, kterou se její habilitační spis zabývá a vysvětluje důvody pro jeho sepsání v této podobě. Následuje kapitola věnovaná *Matrixovým metaloproteinázám* a kapitola věnovaná *Deformabilitě erytrocytů*. První pojednává především o úloze matrixových metaloproteináz v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, s důrazem na choroby s nejvyšší incidencí (ateroskleróza, akutní koronární syndrom, srdeční selhání, atd.). V druhé kapitole se autorka věnuje nejen erytrocytární deformabilitě jako takové, ale také jejím změnám u různých kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, infarkt myokardu) a u chorob, které představují rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění (diabetes mellitus, hypercholesterolemie).

Úvodní přehledový text je doplněn 128 citacemi. *Citace* pokrývají zpracovávané téma v celé šíři; jsou vybrány pečlivě a pokrývají poměrně široké období od druhé poloviny dvacátého století až po současnost. Obráží to, jak se témata zpracovávaná v této habilitační práci postupně objevovala v hledáčku zájmu výzkumníků a poté i ve světové literatuře. Maximum citovaných publikací pochází z posledních dvou dekad.

Následuje *výsledková část*, zkomponovaná z autorčiných prací, které tvoří kapitoly 5 – 10. Desátá kapitola je rozdělena na pět podkapitol, každá referující o jedné publikaci, přičemž

společným jmenovatelem je myokardiální konexin-43 a jeho změny v různých patofyziologických situacích a pod vlivem různých látek. Každá jednotlivá kapitola, respektive práce je vždy uvedena jednostránkovým textem, který podává přehled studovaných hypotéz, klíčových výsledků a hlavní přínos dané publikace. Tyto shrnující texty jsou pečlivě formulované a pomáhají velmi efektivně čtenáři najít v předložené publikaci to nejpodstatnější. Z prezentovaných publikací je zřejmé, že autorka studovala témata své habilitační práce na různých experimentálních modelech (většinou experiment na celém zvířeti, ve dvou případech byly studie provedené na modelu izolovaného srdce perfundovaného podle Langendorffa), na různých biomodelech (potkan kmene Wistar, spontánně hypertenzní potkan, spontánně diabetický potkan Goto-Kakizaki) a věnovala se mimo jiné v jedné práci také pohlavním rozdílům (konkrétně změnám myokardiálního konexinu-43 při komorové fibrilaci a během obnovy sinusového rytmu na modelu izolovaného srdce), což považuji za mimořádně přínosné. Velmi zajímavá je širší testovaných látek a dějů: autorka studovala na jedné straně humorální působky či jejich antagonisty (atosiban, melatonin, epikatechin, karotenoidy, atorvastatin), na straně druhé výživové faktory (omega-3 PUFA), zabývala se krevním tlakem, komorovou fibrilací, vlivem opakovaného stresu na molekulární změny na srdci, apod. Důležité je také zmínit studii na humánních subjektech (studium aktivity cirkulujících matrixových metaloproteináz u pacientů se srdečním selháním), byť je v rámci habilitační práce MUDr. Radošinské ojedinělá. Pravděpodobně tímto směrem by se také mohl ubírat další výzkum, který habilitantka plánuje, jak o tom hovoří v *Závěru* své habilitační práce. Zde MUDr. Radošinská – kromě studií u pacientů - také shrnuje výhled své budoucí experimentální práce na animálních modelech a nové pohledy a přístupy ke studované problematice.

K textu mám následující dotazy a připomínky:

1. Ve dvou studiích, zahrnutých ve Vaší habilitační práci, jste se zabývala vlivem omega-3 PUFA na myokardiální konexin-43. Domníváte se, že v případě použití směsi PUFA, například omega-3 a omega-6 v různém poměru, případně jiné kombinace (například směs obohacená o omega-9 PUFA), by byly výsledky Vašich studií rozdílné? Jaký vliv má dle Vašeho názoru dieta na kardiovaskulární zdraví?
2. Můžete na základě doposud získaných poznatků z Vámi provedených studií zaměřených na deformabilitu erytrocytů a na aktivitu matrixových metaloproteináz učinit nějaký závěr směrem ke klinické praxi? Jinými slovy – je možné, že by z Vašich výsledků mohli v dohledné době nějak profitovat pacienti, ať už v oblasti diagnostické nebo terapeutické?


Celkové hodnocení:

Předložená habilitační práce MUDr. Jany Radošinské, Ph.D. má výbornou úroveň jak po stránce obsahové, tak po stránce formální. Splňuje i základní předpoklad pro každého uchazeče o habilitaci, a tím je dostatečná prezentace vlastních výsledků v impaktovaných mezinárodních časopisech, s patřičným citačním ohlasem a z toho vyplývajícím uznáním vědeckou komunitou. Práce MUDr. Radošinské shrnuté v této habilitační práci přináší celou řadu nových podnětných poznatků pro další směr vědeckého výzkumu ve dvou klíčových oblastech, kterých se habilitační spis dotýká, což jsou matrixové metaloproteinázy a především různé aspekty deformability erytrocytů. Stranou nelze ponechat ani významný přínos k poznání patofyziologie konexinu-43.

Habilitační práce MUDr. Radošinské potvrdila, že autorka je schopna samostatně vědecky pracovat a řešit komplexní problematiku za použití relevantních prostředků a s přínosnými závěry.

Doporučuji proto, aby byla práce MUDr. Jany Radošinské, Ph.D. přijata jako podklad pro její habilitační řízení v oboru Normální a patologická fyziologie.

prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.
Fyziologický ústav
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Komenského náměstí 2
662 43 Brno



V Brně, dne 19. června 2017