



Slovenská akadémia vied
Centrum experimentálnej medicíny
Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava



Oponentský posudok dizertačnej práce

Autor: Mgr. Michaela Kohoutová

Názov: Vliv vybraných patologických stavů na funkci mitochondrií v savčích buňkách a tkáních - Mitochondriální dysfunkce v sepsi

Školiteľ: doc. MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D.

Autorka sa v predloženej dizertačnej práci zaoberá závažným infekčným ochorením sepsou, pričom dôraz kladie na poznanie mechanizmov septickej myokardiálnej depresie so zreteľom na úlohu mitochondrií. Tematicky veľmi zaujímavá práca poskytuje kvalitný prehľad účinku sepsy na respiráciu mitochondrií a orgánové funkcie a zároveň prezentuje dva terapeutické prístupy, konkrétne vplyv stimulácie blúdiveho nervu a aplikáciu mezenchymálnych kmeňových buniek.

Predložená dizertačná práca má celkovo 96 strán. Úvod práce patrí historickému pohľadu na sepsu, jej definíciu a vývoju z hľadiska jej výskumu. Autorka sa ďalej v teoretickej časti práce venuje štruktúre a energetike mitochondrií, mitochondriálnej dysfunkcii v seapse, mitochondriálnej dynamike a biogenéze. Výsledky práce sú zhrnuté v priložených článkoch. Priložené práce predstavujú články v CC časopisoch s veľmi dobrým impakt faktorom. V rámci týchto prác má autorka dve prvé, jedno druhé a jedno siedme autorstvo. Práce napĺňajú svojím obsahom ciele dizertačnej práce. Autorka uvádza krátky súhrn a diskusiu ku každej priloženej publikácii.

Autorka preukázala výbornú schopnosť práce s literatúrou a zároveň veľmi dobrú znalosť danej problematiky. Jednotlivé texty na seba dobre nadväzujú, sú prehľadné a dobre čitateľné. K získaniu originálnych výstupov do značnej miery nepochybne prispel vlastný, v laboratórnych podmienkach na pracovisku vyvinutý, klinicky relevantný zvierací model septického šoku a sepsy navodený prasatú domácejmu fekálnou peritonitídou. Individuálnej variabilite na úrovni zvieracích druhov a výberu použitého modelu sepsy sa autorka venovala aj v priloženom prehľadovom článku. Je potrebné vyzdvihnúť, že výsledky septickej myokardiálnej depresie a mitochondriálnej úlohy v patogenéze tohto ochorenia boli doposiaľ



Slovenská akadémia vied
Centrum experimentálnej medicíny
Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava



študované prevažne na malých animálnych modeloch. Autorke a jej kolegom sa na pracovisku ako prvým podarilo na veľkom zvieracom modeli preukázať priaznivý účinok stimulácie blúdivého nervu na kardiovaskulárny systém ako aj samotnú energetiku mitochondrií.

Po stránke koncepcie a obsahu práca disponuje veľmi dobrou odbornou úrovňou. V práci sa vyskytujú viaceré nové originálne výsledky. Ich publikovanie v CC časopisoch preukazuje ich kvalitu a zároveň tak napomáhajú k ďalšiemu napredovaniu výskumu a odhaleniu nových terapeutických cieľov v prezentovanej problematike.

K práci mám niekoľko otázok:

1. Dá sa z dosiahnutých výsledkov alebo z dostupnej literatúry predpokladať, že mitochondriálna dysfunkcia prispieva k rozvoju sepsy a má za následok orgánové zlyhanie, alebo poškodenie mitochondrií je len sprievodný jav celkového poškodenia?
2. Akým spôsobom sú do celého procesu zapojené voľné radikály? Je možné vhodnou antioxidantnou terapiou dosiahnuť lepšie výsledky spojené s progresiou sepsy? Sú pozorované vami, alebo inými autormi vlastné kompenzačné odpovede zo strany mitochondrií iniciované účinkom sepsy v súvislosti s antiradikálovou obranou?
3. Do akej miery vstupujú do celého procesu vývoja sepsy zmeny na úrovni mitochondriálnych proteínov? Sú z dostupnej literatúry známe údaje reprezentujúce zmenu exprese jednotlivých proteínov dýchacieho reťazca, ktoré by prípadne korešpondovali s výsledkami dosiahnutými respirometrickou analýzou?
4. Máte vedomosť o ATP-ázovej aktivite, prípadne produkcii ATP v sledovanom experimentálnom modeli účinku sepsy? Akým spôsobom je vplyvom ochorenia ovplyvnená dynamika mitochondrií? Predpokladáte, že v tejto súvislosti je limitujúcim faktorom množstvo vzniknutého ATP, alebo skôr vplyvom sepsy znížený počet mitochondrií?

Dizertačná práca splnila svoje vytýčené ciele. Na základe predloženej dizertačnej práce navrhujem kandidátke udeliť akademický titul „philosophie doctor“ a dizertačnú prácu hodnotím známkou „A“.

V Bratislave: 10. 5. 2021

Ing. Miroslav Ferko, PhD.
ÚVS CEM SAV