

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Barbory Šaňkové:

Mechanismy vývoje převodního systému srdečního u obratlovců.

Předložená disertační práce Mgr. Barbory Šaňkové byla vypracována v Anatomickém ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze pod vedením Prof. MUDr. Davida Sedmery, DSc. Byla vytvořena na základě čtyř článků publikovaných ve velmi kvalitních kardiologických časopisech s vysokým impakt faktorem (IF: 2x 5.94; 3.54; 3.18), z nichž ve dvou případech je Mgr. Šaňková prvním autorem. Kopie těchto publikací jsou součástí vlastního díla a tvoří samostatné přílohy. Dále se doktorandka podílela na vzniku dalších dvou prací (IF: 2.74; 1.00), které nemají přímý vztah k tématu disertační práce. Tento výčet publikační aktivity Mgr. Šaňková jasně napovídá, že její doktorské studium bylo po vědecké stránce nadstandardně úspěšné.

Disertační práce se zabývá mechanismy vývoje převodního systému srdečního u obratlovců a vlivem hemodynamického zatížení komor na jeho rozvoj. Dále pak analyzuje úlohou konexinu 40 (Cx40) a proteinu KvLQT1 na způsob a rychlost vedení vzruchů v komorách a síních v embryonálním vývoji. Za hlavní nálezy práce Mgr. Šaňkové považují:

1. Detailně byl zmapován embryonální vývoj převodního systému srdečního u myších a kuřecích embryí.
2. Absencí mechanického zatížení komor myokardu dochází k pozastavení vývoje převodního systému srdečního a komorové trabekulizace.
3. Delece Cx40 negativně ovlivňuje vývoj převodního systému srdečního v časných fázích embryogeneze.

Práce je prezentována jako literární úvod, přehled studované problematiky a komentované publikace autorky. V literárním přehledu jsou definovány základní pojmy studované problematiky (vývoj srdce, vývoj převodního systému srdečního, úloha konexinů v převodním systému srdečním a změny jejich exprese v průběhu vývoje). Vlastní kapitola je věnována metodice optického mapování, která byla využita ve třech autorkou publikovaných článcích. Jednotlivé kapitoly jsou napsány srozumitelně, spíše stručným, nikoliv však nedostatečným stylem a splňují zamýšlenou koncepci disertační práce. Snad jen k vlastním závěrům disertační práce by se hodilo doplnit část, která by dosažené výsledky jednotlivých studií zasadila do společného kontextu. V práci jsem našel několik drobných formulačních nepřesností a formálních chyb, kterých se autorka nevyvarovala (např. nejednotně definovaná zkratka pro konexin 40 (Cx40 vs. Cx 40 vs. CX40) a jiné). Tyto mé připomínky však nemají zásadní vliv na jinak celkově kladné hodnocení práce.

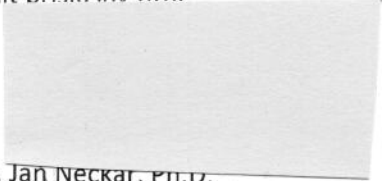
K vlastnímu obsahu práce mám následující dotazy:

- 1) V kapitole o epigenetických faktorech ovlivňujících vývoj převodního systému srdečního také zmiňujete vliv teploty a uvádíte, že hypertermie má prokazatelný vliv na SA uzel a způsobuje blokádu vedení. Máte představu, jaký mechanismus je za tyto poruchy vedení zodpovědný? Může návrat k normotermii funkci a vývoj převodního systému normalizovat?
- 2) Na str. 14 uvádíte, že se exprese jednotlivých srdečních konexinů může vzájemně odlišit v prostoru a čase a to nejen během embryonálního vývoje ale také v dospělosti. Jaký vliv má stárnutí na expresi konexinů v jednotlivých srdečních oddílech?
- 3) Většina publikovaných studií, na kterých je disertační práce založena, byla metodicky postavena na unikátní technice vysokorychlostního optického mapování využívající potenciometrická barviva vázající se na buněčné membrány a měnící fluorescenční vlastnosti v závislosti na rozdílu membránového potenciálu vně a uvnitř buňky. Lze tuto techniku také použít pro studium dospělých srdcí laboratorních zvířat? Porovnejte výhody/nevýhody metody optického mapování s klasickými elektrofyziologickými technikami běžně využívanými v experimentální kardiologii.
- 4) Jedním ze studovaných experimentálních modelů byly myši, u kterých byla provedena mutace genu *KCNQ1*, čímž byl inaktivována exprese KvLQT1 proteinu. Výsledný myší transgenní kmen představuje jeden z modelů pro studium syndromu dlouhého QT intervalu. Jakým způsobem se u

tohoto transgenního kmene projevuje funkční inaktivace KvLQT1 proteinu v průběhu postnatálního vývoje? Ví se něco o ischemické toleranci těchto transgenních myší v dospělosti?

Z pohledu oponenta je zřejmé, že výzkumná práce Mgr. Barbory Šaňkové vedla k získání důležitých výsledků, které byly publikovány ve velmi kvalitních odborných periodikách. Po formální i odborné stránce nemá práce zásadní nedostatky. Domnívám se proto, že disertace splňuje kritéria stanovená zákonem, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě a Mgr. Barboře Šaňkové udělit příslušný titul

V Praze dne 3. 8. 2015



RNDr. Jan Neckar, Ph.D.
Fyziologický ústav AV ČR
FYZIOLOGICKÝ ÚSTAV AV ČR
(17)
Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.
Videňská 1083, 142 20 Praha 4
IČ: 67985823 = DIČ: CZ67985823