



FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Oponentský posudek

na dizertační práci MUDr. Marka Nalose

„The role of ATP-MgCL₂ in ischemia-reperfusion and sepsis“

Aktuálnost tématu dizertační práce:

Autor předkládá v anglickém jazyce dizertační práci studující komplexním způsobem úlohu exogenně podávaného adenosin trifosfátu (ATP) u dvou klíčových patofyziologických stavů se širokou klinickou relevancí – ischemicko-reperfúzního poškození (I/R) a sepse. Ve druhé části práce se věnuje i studiu možných imunoregulačních mechanismů, které mohou být spojeny s mimobuněčným působením endogenních nukleotidů.

Zvolené téma dizertační práce je vysoce relevantní jak z pohledu výběru patofyziologických modelů (sepsis a I/R trauma), tak z pohledu studovaných mechanismů (tj. úloha nukleotidů a purinergních receptorů). Znalosti patofyziologie I/R a sepse, resp. možnosti kauzálních léčebných intervencí stále nejsou uspokojivě objasněny/definovány. Oba syndromy představují klíčové zdravotnické problémy současné akutní medicíny s rozsáhlými socio-ekonomickými důsledky.

Cíle dizertace a jejich naplnění

Autor zvolil dva základní, klinicky relevantní cíle: 1) posoudit v experimentálním modelu sepse a I/R přínos exogenně podávaného ATP-MgCL₂. Dominující akcent byl kladen na orgány hepatosplanchnického systému, považované za zásadní v rozvoji nekontrolované systémové zánětlivé odpovědi a syndromu multiorganové dysfunkce; 2) zhodnotit vliv ATP, jeho metabolitů a agonistů purinergních receptorů na leukocytární produkci cytokinů. Sledované cíle byly v dizertační práci naplněny a dosažené výsledky byly uplatněny v prestižních mezinárodních impaktovaných časopisech. Ve třech případech (2x původní, 1x

souhrnný článek) je dr. Nalos prvním autorem, 1x je druhým autorem. Výsledky studie ATP-MgCl₂ u I/R traumatu nebyla zatím formou zahraniční publikace uplatněna.

Zvolené metody

Autor zvolil k testování stanovených hypotéz dva experimentální modely – velký zvířecí model kontinuální endotoxémie a model I/R traumatu (clamping hrudní aorty). Oba modely, etablované na pracovišti prof. Radermachera, splňují kritéria klinicky relevantních modelů a umožňují víceúrovňové, orgánově specifické studium patofyziologických mechanismů a testování nových léčebných strategií. Rovněž model stimulace lidských leukocytů endotoxinem je obecně uznávaný a standardizovaný *ex-vivo* model. Vlastní metodické postupy prošly náročným recenzním řízením a nelze vznést zásadní kritické připomínky.

Výsledky dizertace, její přínos a význam pro praxi a rozvoj vědy

Výsledky dizertační práce jsou prezentovány přehlednou a srozumitelnou formou. Diskuze je členěna tak, aby výsledky navazovaly na jednotlivé položené otázky. Shrnutí výsledků v Diskuzi a Závěrech je stručné a vystihuje odpovědi na vytyčené otázky.

Za nové poznatky, který mají potencionální význam pro klinickou praxi, je možné považovat následující skutečnosti:

- (1) Popsané hemodynamické působení ATP naznačuje, že jeho exogenní podávání by mohlo být vhodnou alternativou hemodynamického managementu u stavů, kde je nutná rychlá a titrovatelná kontrola cévního tonu a optimalizace orgánové perfúze (aortální cross-clamping, plicní či systémová hypertenzní krize)
- (2) Extracelulární ATP je pravděpodobným potentním regulačním signálem, který ovlivňuje leukocytární produkci cytokinů. Schopnost ATP potlačit produkci interferonů může přispívat k imunoparalýze a tím k náchylnosti pacientů v kritickém stavu k nozokomiálním infekcím. Modulace purinergních receptorů je jistě relevantním cílem pro další výzkum.

Připomínky a dotazy na autora

Formální připomínky:

- 1) seznam původních prací na straně 4 by měl obsahovat pouze práce, které tvoří podstatu disertační práce.

- 2) Reprinty původních prací začleněných jako příloha do svázané publikace by byly přínosem.

Dotazy:

- 1) Tkáňové koncentrace nukleotidů se v sepsi/endotoxémii neměnily, podobně VO₂, O₂ extrakce klesala, PCO₂ gap se zvyšoval. ATP zabránil nárůstu pCO₂ gapu, neovlivnil mikrocirkulaci, acidobázi, L/P poměry, spotřebu kyslíku a funkci orgánů. Je za těchto okolností odůvodnitelné tvrzení, že ATP měl pozitivní vliv na metabolismus?
- 2) Lze připustit, že inhibiční vliv ATP na produkci IFN není setrvalý (v pokusech jen 24h expozice)?
- 3) Jaký má autor názor na manipulaci s purinergními receptory v rámci konceptu orgánového preconditioningu?
- 4) Existují nástroje, které by umožnily v experimentu monitoraci extracelulárního ATP? Dochází ke zvýšení extracelulárního ATP v klinické sepsi?
- 5) Je známo k jakým změnám purinergních receptorů (down-regulace?) dochází na imunokompetentních buňkách u pacientů v sepsi nebo po I/R traumatu?

Závěr

Dizertační práce dr. Nalose je souborem vysoce kvalitních publikovaných vědeckých prací, které prošly náročným recenzním řízením a byly publikovány v časopisech s IF. Bez výhrad přinášejí původní poznatky. Autor prokázal vynikající orientaci v dané problematice. Jednoznačně doporučuji, aby práce MUDr. Marka Nalose byla přijata k obhajobě a aby byl autorovi udělen titul PhD.

V Plzni 10.04.2009

Doc. MUDr. Martin Matějovič, PhD.

přednosta I. interní kliniky

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

tel: 377 103 501