

## **Posudek oponenta habilitační práce**

### **Masarykova univerzita**

<b>Fakulta</b>	Lékařská fakulta MU
<b>Habilitační obor</b>	Lékařská fyziologie
<b>Uchazeč</b>	MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.
<b>Pracoviště</b>	Fyziologický ústav LF MU
<b>Oponent</b>	Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc.
<b>Pracoviště</b>	Fyziologický ústav AV ČR

### **Text posudku**

Habilitační práce Dr. Bébarové má 66 stran včetně literatury. Je koncipována jako komentář k 14 publikovaným pracím; 11 z nich bylo otištěno v časopisech s impakt faktorem, 10 publikací jsou originální sdělení, 4 jsou fundované přehledy.

Již v úvodu je třeba konstatovat, že habilitační práce vznikla na renomovaném pracovišti Lékařské fakulty; jeho tradice ve výzkumu elektrofyziologie srdeční buňky sahá do druhé poloviny padesátých let minulého století. Publikace, které na tomto pracovišti vznikly, reprezentované především protagonisty brněnské školy, profesory Krutou a Braveným, si vydobily nezastupitelné místo v pokladnici světové experimentální kardiologie. Dr. Bébarová svým předchůdcům a učitelům rozhodně ostudu nedělá; naopak, je možno s radostí zdůraznit, že je důstojným pokračovatelem úspěšné brněnské elektrofyziologické tradice.

Habilitační práce je logicky rozčleněna do tří tematických okruhů. První z nich je věnován detailnímu popisu použitých metod. Představuje klíčovou část spisu, protože umožňuje seznámit se srozumitelnou formou s komplikovanými experimentálními postupy. V práci byly elektrofyziologické vlastnosti iontových membránových proudů studovány pomocí techniky „patch clamp“ při měření z celé buňky (whole cell patch clamp), s kterou má mateřské pracoviště dlouholeté zkušenosti. Dr. Bébarová seznamuje čtenáře i s novými variantami této techniky, jako je např. metoda vnuceného akčního napětí, dynamický clamp či automatizovaný patch clamp.

Druhá část disertace se zabývá farmakologickým ovlivněním elektrických vlastností srdeční buňky. Autorka si plně uvědomuje, že kardiologie je věda, kde spojení teorie s praxí není jen proklamovanou frází, ale existující skutečností. Studium ovlivnění elektrických vlastností buněk pomocí techniky patch clamp proto využila ke studiu buněčných změn, vyvolaných vybranými farmaky, především antiarytmiky, antipsychotiky, beta-blokátory s krátkodobým účinkem a v neposlední řadě i alkoholem. Z dosažených významných výsledků je nutno zmínit především originální poznatky o přímém inhibičním vlivu ajmalinu na základní iontové proudy u srdečních buněk. Při studiu antipsychotik dochází autorka k závěru, že při běžném dávkování je nepravděpodobné, aby arytmie, v literatuře popisované, byly vyvolány

vlivem těchto léků na iontové proudy. Zvláštní pozornosti si bezpochyby zaslouží zjištění, že ultrakrátce působící beta-blokátory se chovají spíše jako ultrakrátce působící krátkodobá antiarytmika třídy I.

Velmi aktuální je závěrečná část habilitační práce, která se zabývá studiem mutací u geneticky podmíněných arytmií. Autorka se zaměřila na analýzu funkčních důsledků mutace sodíkových kanálů, identifikovaných u pacientů s Brugadaovým syndromem. Na základě získaných dat a s pomocí matematického modelování navrhla se svými spolupracovníky doposud nepopsaný mechanismus vzniku arytmogenního substrátu u Brugada syndromu. Je nutno ocenit, že získané originální výsledky vedly k pozvání napsat přehledný článek o Brugadově syndromu do prestižního kardiologického časopisu s vysokým impakt faktorem.

Je možno konstatovat, že habilitační práce Dr Bébarové přináší řadu originálních výsledků, které významným způsobem přispívají jak k objasnění základních elektrofyziologických mechanismů v srdeční buňce, tak k lepšímu pochopení léčebných či nežádoucích účinků testovaných léků. Jejich význam pro klinickou praxi je tedy nepochybný. Publikované práce, které tvoří základ spisu, již prošly náročným recensním řízením v prestižních časopisech, což je zárukou jejich vysoké odborné kvality. Práce je srozumitelně sepsána; úvod, komentář, stejně jako závěry kultivovaným způsobem umožňují čtenáři seznámit se s komplikovanou problematikou; to jednoznačně svědčí pro schopnost Dr Bébarové sdělit složité poznatky širšímu auditoriu, což je pro pedagogického pracovníka vlastnost neocenitelná. K práci nemám kritických připomínek.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

1. Co vedlo autorku k volbě studovaných farmak?
2. Do jaké míry jsou popisované experimentální výsledky druhově specifické (potkan – člověk)? Jak se mohou měnit za vývoje?
3. Co je známo o pohlavních rozdílech u Brugada syndromu?

#### **Závěr**

Habilitační práce Dr Markéty Bébarové „Studium elektrických vlastností srdečních buněk“ vysoce překračuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařská fyziologie.

V Praze dne 15. 7. 2013

Prof. MUDr B. Ošřádal, DrSc