

## Posudek oponenta habilitační práce

### Masarykova univerzita

**Fakulta** Lékařská fakulta

**Habilitační obor** Lékařská fyziologie

**Uchazeč** MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

**Pracoviště** Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

**Habilitační práce** Studium elektrických vlastností srdečních buněk: Změny vyvolané působením léčivých látek, ethanolu a vlivem mutace sodíkového kanálu (metoda patch clamp)

**Oponent** Doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.

**Pracoviště** Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni

### Text posudku

Habilitační práce MUDr. Markéty Bébarové, Ph.D., je shrnutím její dosavadní vědecko-výzkumné práce v oblasti srdeční buněčné elektrofyziologie. Práce je zaměřena na několik hlavních oblastí: 1) ovlivnění iontových membránových proudů antiarytmiky a antipsychotiky, 2) ovlivnění iontových membránových proudů ethanolom, 3) funkční důsledky mutace sodíkového kanálu u pacienta s Brugadaovým syndromem. Pojítkem těchto oblastí je využití experimentální techniky měření iontových proudů patch clamp, která je intenzivně využívána ve všech zmíněných oblastech. Metodické aspekty této techniky včetně perspektiv jejího dalšího vývoje jsou proto rovněž podrobně rozebrány. Důraz na klinické aspekty získaných experimentálních dat dokládají přehledové publikace zaměřené na problematiku Brugadaova syndromu. Dle mého názoru se autorce podařilo získat celou řadu významných nových poznatků, které zpřesňují naše chápání funkce srdeční buňky, a tyto jsou vždy opatrně interpretovány s ohledem na klinickou přenositelnost mechanismů.

Vlastní habilitační práce je členěna obvyklým způsobem. Po úvodu, který zdařile vysvětluje vývoj srdeční elektrofyziologie včetně významného vkladu mateřského pracoviště, brněnského Fyziologického ústavu, následuje metodická část. Tato popisuje důkladně techniku patch clamp včetně popisu základních iontových proudů přispívajících k průběhu srdečního akčního napětí. Opomenuty nejsou ani doprovodné metody, které jsou nezbytnou podmínkou patch clampu jako izolace srdečních myocytů nebo exprese iontových kanálů v buněčných liniích. Metodická část je ukončena komentovanou přehledovou prací o nejnovějších modifikacích techniky patch clamp, jejich potenciálním přínosu i omezeních. Dohromady tato zdařilá kapitola přesvědčivě dokládá naprosté zvládnutí technických i biologických aspektů složité metody v celé její šíři.

Následuje vlastní výsledková část tvořená vybranými publikacemi doplněnými komentáři, tato je členěna do několika podkapitol dle centrálního tématu. 1. podkapitola se věnuje vlivu antiarytmik ajmalinu a propafenonu, 2. podkapitola srdečním účinkům antipsychotik haloperidolu a perfenazinu, 3. podkapitola srdečním elektrofyziologickým

účinkům nově syntetizovaných látek (pracovní názvy 44Bu a 444), 4. podkapitola vlivu ethanolu, a poslední podkapitola je věnována Brugadaovu syndromu z několika hledisek: Vedle vlastní experimentální analýzy funkčních důsledků nalezené mutace sodíkového kanálu jsou v následujících přehledových publikacích důkladně vysvětleny arytmogenní mechanismy i nejrůznější klinické aspekty tohoto nebezpečného a smrtícího syndromu. Celá práce je pak formálně zakončena shrnujícím závěrem a abstraktem.

Celkově je práce tvořena 14 vybranými publikacemi publikovanými převážně v renomovaných zahraničních impaktovaných časopisech. Z těchto 14 prací je Markéta Bébarová prvním autorem u 11 z nich, což přesvědčivě demonstruje její dominantní postavení ve výzkumném týmu. Zvolené publikace ukazují na dva hlavní výzkumné zájmy autorky, ovlivnění srdečních membránových proudů nejrůznějšími léčivy a látkami s potenciálním arytmogenním účinkem a nověji pak změny kanálových systémů genetickými mechanismy. Obě oblasti jsou významné jak z fyziologického pohledu, kdy nám umožňují lepší poznání funkce srdeční buňky, tak z klinického pohledu, kdy objasňují mechanismy vzniku potenciálně nebezpečných srdečních arytmií i nežádoucí srdeční účinky nejrůznějších léčiv.

Jak už bylo zmíněno dříve, naprostá většina prací byla publikována v renomovaných impaktovaných časopisech, prošla náročným recenzním řízením, a o jejich kvalitě tedy nelze pochybovat. Byly získány významné nové poznatky o interakcích řady látek a léčiv (ethanol, ajmalin, propafenon, haloperidol, perfenazin, 44Bu, 444) s iontovými kanály i o funkčním významu nové mutace sodíkového kanálu podmiňující Brugadaův syndrom. Získané poznatky významně přispívají k lepšímu pochopení fyziologických i farmakologických procesů (vrátkování kanálů, srdeční elektrofyziologické účinky látek a léčiv) a dle mého názoru mají i jasný praktický význam pro klinickou kardiologii (srdeční účinky léčiv a látek, vliv mutace sodíkového kanálu). Dohromady tak získané výsledky rozšiřují významně poznání v oboru lékařské fyziologie a zároveň přispívají v duchu translační medicíny k přenosu poznatků na klinickou úroveň.

Komentář souboru publikací, od obecného úvodu do problematiky srdeční buněčné elektrofyziologie až po detailní a vysoce specializovanou diskusi vybraných publikací, je dobře srozumitelný, jednoznačně dokládá šíři rozhledu v oboru i pedagogické schopnosti a bohaté zkušenosti s výukou a vedením studentů.

K habilitační práci, ať už souboru vlastních publikací či ke komentáři, nemám žádné věcné ani formální výhrady či připomínky. Dovolil bych si položit několik doplňujících dotazů.

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

- 1.** Kde uchazečka spatřuje největší současnou/é slabinu/y techniky patch clamp? Která z moderních modifikací vykazuje dle jejího názoru největší potenciál do budoucna?
- 2.** Jakým směrem by měl postupovat vývoj antiarytmik? Směrem k vysoce specializovaným látkám s účinkem selektivním pro jediný iontový kanál či jeho stav nebo směrem k látkám s mnohonásobnými účinky na různé typy kanálů (tzv. „dirty drugs“ typu amiodaron)?
- 3.** Jako experimentální zvíře ve většině prací byl použit laboratorní potkan. Jeho elektrický srdeční fenotyp (tvar a frekvenční závislost akčního napětí, skladba iontových proudů) je lidskému poněkud vzdálený. Které experimentální zvíře považuje uchazečka z pohledu srdeční elektrofyziologie za optimální a nejsnáze přenosné do klinické situace? V souvislosti s přednostním využíváním potkana v experimentálních pracích je zpravidla důkladně analyzován zejména přechodný draslíkový proud z buňky,  $I_{to}$ , který je dominantním repolarizujícím proudem u potkana. U člověka příspěvek  $I_{to}$  k trvání akčního napětí však

není zdaleka tak jednoznačný. Jak by uchazečka překládala popsané účinky na Ito potkana na úroveň srdeční elektrofyziologie člověka?

4. K jaké variantě základního arytmogenního mechanismu Brugadova syndromu se uchazečka přiklání? Repolarizační nebo depolarizační hypotéza?

#### **Závěr**

Habilitační práce Markéty Bébarové „Studium elektrických vlastností srdečních buněk: Změny vyvolané působením léčivých látek, ethanolu a vlivem mutace sodíkového kanálu (metoda patch clamp)“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Lékařská fyziologie.

V Plzni, 25. července 2013

Doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.

