

## **Příloha 6: Posudek oponenta habilitační práce**

**Masarykova universita**

**Fakulta** Lékařská fakulta  
**Habilitační odbor** Lékařská fyziologie

**Uchazeč** MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.  
**Pracoviště** Fyziologický ústav LF MU  
**Habilitační práce** Studium elektrických vlastností srdečných buněk: Změny vyvolané působením léčivých látek, ethanolu a vlivem mutace sodíkového kanálu (metóda patch clamp)

**Oponent** RNDr. Ivan Zahradník, CSc.,  
**Pacoviště** Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, Bratislava, Slovensko

### **Text posudku**

Predložená práca je spracovaná ako súbor 14 pôvodných publikácií s komentármi.

V úvodnom texte autorka stručne opisuje rozvoj bunkovej elektrofyziológie s dôrazom na srdcové myocyty a budovanie jej domovského laboratória. Opis umožňuje porozumieť kontextu autorkinej vedeckej profilácie, pri ktorej by som upozornil na prepojenie lekárskeho vzdelania s ovládaním technicky a teoreticky náročnej metódy patch clamp. Toto cenné a vo svetovom kontexte zriedkavé interdisciplinárne spojenie využíva Dr. Bébarová na riešenie významných problémov srdcovej patofyziológie.

V metodickej časti spisu autorka detailne opisuje metódu patch clamp, izoláciu komorových myocytov a transfekciu CHO buniek plazmidom s iónovým kanálom ľudského pôvodu. Táto kapitola veľmi dobre dokumentuje nielen náročnosť a aktuálnosť používaných techník, ale aj autorkin pedagogický potenciál. Tretia kapitola je venovaná zmapovaniu nových variant metódy patch clamp a kritickému zhodnoteniu ich potenciálu pre výskum úlohy iónových kanálov v excitabilite srdcových myocytov, z veľkej časti podloženému vlastnými praktickými skúsenosťami. Táto časť vychádza z autorkinho prehľadového článku (Bébarová M., Gen Physiol Biophys, 2012, Príloha 1).

V rozsiahlej 4. kapitole autorka súhrnne spracovala svoje pôvodné výsledky v oblasti farmakológie napät'ovo-závislých iónových kanálov srdcových myocytov. Podkapitola 4.1 je venovaná komparatívnej analýze účinku ajmalínu a propafenonu na sodíkové, vápnikové a draslíkové prúdy a interpretácii ich účinku z hľadiska činnosti myokardu. Veľmi cenná je extrapolácie získaných poznatkov do kardiologickej praxe k liečbe arytmií s rozličnou patológiou. Pôvodné publikácie sú v Prílohach 2-4 (Bahnikova M. et

al., Scripta Medica, 2002; Bebarova M. et al., Gen Physiol Biophys, 2005a a 2005b ). Podkapitola 4.2 pojednáva o elektrofyzilogických aspektoch kardiotoxických účinkov antipsychotik haloperidolu a perfenazinu. Autorka výrazne prispela k objasneniu ich účinku na sodíkové a draslíkové kanály srdcových myocytov a poukazuje na možný mechanizmus život ohrozujúcej arytmogennej aktivity antipsychotik (Bebarova M. et al., Eur J Pharmacol, 2006 a Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2009, Prílohy 5 a 6). Podkapitola 4.3 sumarizuje najvýznamnejšie výsledky spolupráce s Farmaceutickou fakultou VFU v Brne, pri testovaní novo vyvíjaných beta blokátorov s ultra krátkym účinkom. Zásadný význam má zistenie priameho inhibičného účinku týchto látok na sodíkové a draslíkové kanály, ktorý je základom ich vysokej a ultrakrátko pôsobiacej antiarytmickej účinnosti (Bartošova et al. Acta Vet Brno, 2006; Bartošova et al. Eur J Pharmacol 2007; Kilianová et al. Acta Vet Brno 2010. Prílohy 7-9). Analýza účinku etanolu je predmetom podkapitoly 4.5. Autorka ukazuje, že konzumné dávky etanolu majú pri priamom podaní len mierny inhibičný účinok na sodíkové, vápnikové aj draslíkové kanály srdcových myocytov, ktorý nie dostatočný na vysvetlenie jeho kardiotoxického účinku pri intoxikácii (Bebarova M. et al., Acta Physiol., 2010, Príloha 10).

Piata kapitola je venovaná rozboru geneticky podmienenej arytmií typu Brugada syndrom. Ťažiskovou je vynikajúca experimentálna štúdia (Bebarova M et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, Príloha č. 11) v ktorej dr. Bébarová, ako prvá autorka silného medzinárodného tímu analyzuje vlastnosti mutovaného sodíkového kanála pacienta s Brugadovým syndrómom. Sodíkové prúdy cez mutovaný kanál študovala v modelovom systéme transfektovaných CHO buniek. Získané detailné údaje o kinetike sodíkových prúdov umožnili simulovať zmeny vlastností akčného potenciálu a jeho šírenia komorovou svalovinou a vysvetliť zmeny elektrokardiogramu postihnutého pacienta. Získaný vhl'ad do problematiky Brugadovho syndrómu autorka komunikuje smerom k českej lekárskej obci prehľadovými článkami Bebarova M, Vnitř Lék, 2011 a Bebarova M a Lokaj P, Vnitř Lék, 2012 (Prílohy 12 a 13) a smerom ku svetovej lekárskej komunitě článkom Bebarova M, Int J Cardiol, 2013 (Príloha 14). V záverečnej kapitole autorka podáva zjednocujúci pohľad na význam štúdia elektrických vlastností myokardu na úrovni iónových kanálov pre porozumenie príčin srdcových patológií a ich riešenia metódami modernej medicíny.

Celkovo je predložená práca spracovaná precízne s jasne vytýčeným oblúkom doterajšej vedeckej profilácie autorky. Dovolím si vyzdvihnúť exaktnosť používaných metodologických prístupov, ktoré umožnili vo väčšine štúdií dr. Bébarovej prepojiť merané biofyzikálne dáta s matematickým modelovaním a kardiologickou interpretáciou, ako typický príklad modernej „data-based“ medicíny. Citované publikácie autorky jasne dokumentujú jej vysokú odbornú erudíciu a medzinárodnú akceptáciu.

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

Aké sú v kontexte autorkinej špecializácie možnosti a perspektívy rozvoja personalizovanej medicíny v oblasti elektrokardiológie.

### **Závěr**

Habilitačná práca Markéty Bébarové „Studium elektrických vlastností srdečných buněk: Změny vyvolané působením léčivých látek, ethanolu a vlivem mutace sodíkového kanálu (metóda patch clamp)“ **splňuje** požiadavky štandardne kladené na habilitačné práce v odbore lekárskej fyziologie.

Bratislava 01.08.2013

Ivan Zahradník