

---

# Inaugurační přednáška prof. RNDr. Václava Hampla, DrSc., rektora UK

---

## Inaugurační přednáška prof. RNDr. Václava Hampla, DrSc., rektora UK

### Principy a souvislosti kardiovaskulárního výzkumu

Magnificence, Excellence, spectabiles, honorabiles, cives academici, vážení hosté, dámy a pánové, jedním z podstatných úkolů rektora je jistě starost o akademickou úroveň univerzity. Protože univerzita je společenství, kde se získává nejvyšší vzdělání kontaktem studentů s aktivním a produktivním vědeckým badáním, musí starost o akademickou úroveň zahrnovat prioritně péči o rozvoj vědy a výzkumu. Tato zodpovědnost ovšem předpokládá i osobní znalost a zkušenost v této kreativní sféře lidského intelektuálního snažení. Proto se na naší univerzitě vžilo, že nastupující rektor seznámí při své inauguraci akademickou veřejnost se svou dosavadní zkušeností na poli vědecké práce. Dovolte tedy i mě představit Vám ve stručnosti radosti i zklamání, která dosud provázela moje snažení, jímž jsem chtěl přispět k rozvoji kardiovaskulární fyziologie, která se stala mým profesionálním osudem. Disciplinou milovanou, oblíbenou a vstřícnou (kde je mi dobře) – ale i disciplinou, která se někdy vzpouzí vydat dobrovolně a snadno svá fascinující tajemství.

Poprvé jsem s cévami začal v osmdesátých letech pod vedením tehdejšího odborného asistenta, nyní profesora Jiřího Mejsnara. Pracoval jsem na diplomové práci, jejímž cílem bylo studium mechanismu produkce tepla v nekontrahečním svalu, tzv. netřesové termogeneze. Klíčovou částí projektu byla optimalizace preparátu izolovaného svalu laboratorního potkana tak, aby bylo možno jeho cévní řečiště delší dobu promývat umělým roztokem a měřit netřesovou termogenezi in vitro. Byla to moc pěkná a hodně náročná práce. Dala mi spoustu experimentálních zkušeností, ale hlavně mi dala prakticky zakusit to, co už jsem tušil z učebnic, že totiž ve vědecké práci sebevětší úsilí nemusí vždy vést ke kýženému výsledku. Dílčí neúspěchy integrálně patří k postupu vpřed a jen zvyšují euforii z následného nalezení správné cesty. Od té doby jsem si tuto zkušenost mnohokrát potvrdil. Je-li náš postup většinou přínosný, nemusíme mít moc velké obavy z případných občasných nezdarů, zejména dokážeme-li se z nich poučit.

S absolutoriím PřF UK mě čekala první zásadnější změna v odborném zaměření. Při nástupu na tehdejší FDL UK k prof. Janu Hergetovi jsem opustil cévní řečiště kosterního svalu a od té doby se věnuji fyziologii a patofyziologii plicní cirkulace. Zajímají mě tedy mechanismy, které regulují průtok krve plicemi, a tedy potažmo její okysličování. Jakkoliv je zvědavost za účelem poznání samého v univerzitním prostředí důležitá, v tomto případě je motivace k porozumění regulaci plicního cévního řečiště i veskrze praktická. Jde nám totiž i o pochopení mechanismů, které vedou k rozvoji a progresi závažných chorob plicních cév, zejména plicní hypertenze. Společným jmenovatelem této skupiny nemocí je patologické zvýšení tlaku krve v tzv. malém neboli plicním oběhu. Plicní hypertenze vážným způsobem a dlouhodobě narušuje kvalitu života těch, které postihuje, a často vede k srdečnímu selhání a smrti. Naštěstí není tak běžná jako mnohem známější hypertenze systémová, při níž roste tlak nikoliv v malém, nýbrž ve velkém oběhu. Na druhou stranu je mnohem méně probádaná a možnosti efektivní léčby jsou pro plicní hypertenzi o hodně méně pokročilé než pro hypertenzi systémovou.

Podstatným faktorem při rozvoji většiny forem plicní hypertenze je nedostatek kyslíku, hypoxie. Proto jsem se mechanismům působení nedostatku kyslíku na plicní cévy hodně věnoval. Je to netriviální problém, jehož řešení – tak jako většina problémů dnešní vědy – nutně předpokládá sladění špičkových individuálních dispozic taletovaných jedinců a jejich synergie v efektivním vědeckém týmu. Nadále tedy nemohu mluvit jen o práci svojí, nýbrž spíše naší. Nejdříve jsem se na práci zavedených týmů podílel, posléze ji i vedl. Týmové řešení složitějších úloh má ostatně širší využití a neplatí pouze pro oblast vědecké práce. Přináším si tento model sebou i k práci, která mě čeká teď – vedení naší komplexní Alma mater.

Dovolte teď prosím pár slov o působení krátkodobé, akutní i dlouhodobé, chronické hypoxie na plicní krevní oběh. Již déle než půl století je známo, že plicní cévy reagují na akutní snížení koncentrace kyslíku aktivním zúžením svého průsvitu. Význam této hypoxické plicní vazokonstrikce spočívá v převedení průtoku krve z těch částí plic, kam se z nějakého důvodu, např. kvůli obstrukci příslušné části dýchacích cest, nedostává dostatek kyslíku, a to ve prospěch oblastí ventilovaných lépe. Tím se optimalizuje okysličování krve. Hypoxickou vazokonstrikcí se plicní cévy nápadně liší od všech ostatních cév, kde nedostatek kyslíku typicky působí pravý opak, vasodilataci. Ta přivádí k orgánu, který má nedostatek kyslíku, více krve.

Protože se předpokládá, že setrvalá vazokonstrikce při déletrvající hypoxii může přispívat ke vzniku chronické plicní hypertenze, je účelné objasnit její mechanismus a tím umožnit případné cílené terapeutické působení. My jsme k tomu přispěli experimenty, které ukázaly, že centrální úlohu má hypoxická inhibice specifického typu kanálů pro

draselné ionty v membráně buněk cévního hladkého svalu. Tyto zvláštní velké bílkoviny regulují elektrické napětí na membráně, a změna jejich aktivity tedy vytvoří elektrický signál, který je kontraktálním aparátem svalové buňky ve stěně cév interpretován jako stimulus pro kontrakci. Konkrétní typ kanálu, o který jde, jsme identifikovali baterií přístupů, kombinujících farmakologické inhibitory, elektrofyziologická měření metodou terčíkového zámku, identifikaci přítomnosti kanálů imunoblottingem a polymerázovou řetězovou reakcí s reverzní transkripcí, a konstrukcí transgenových myší, které studovaný gen neexprimovaly.

V době, kdy jsme se úloze draslíkových kanálů v mechanismu hypoxické plicní vazokonstrikce intenzivně věnovali, se objevila nová, bizarní a těžká forma plicní hypertenze. Vznikala totiž zcela neočekávaně jako vedlejší účinek léčby obezity novým a nadějným farmakem pro potlačení apetitu - fenfluraminem. Začali jsme se tedy zajímat o mechanismus působení této látky na plicní cévy. Ukázalo se, že vlastně napodobuje akutní hypoxii v tom, že stejně jako ona inhibuje stejnou skupinu draslíkových kanálů a tím vyvolává plicní vazokonstrikci a vzestup tlaku v malém oběhu. I tato studie přispěla k tomu, že dnes už není klinické používání nebezpečného fenfluraminu povoleno.

Působí-li nedostatek kyslíku na plicní cévy delší dobu, vyvolává kromě vazokonstrikce také morfologickou přestavbu cévní stěny. Ta zesiluje a roste v ní množství hladkého svalu i vazivové tkáně. Tím se zvyšuje odpor krevnímu proudu a potažmo roste tlak v malém oběhu.

Podle našich poznatků je prvotním stimulem pro rozvoj chronické hypoxické plicní hypertenze oxidační poškození cévní stěny na začátku hypoxické expozice. Ukázali jsme, že plicní produkce kyslíkových radikálů, tedy vysoce reaktivních molekul schopných poškozovat tkáně, na začátku hypoxické expozice stoupá. Zabránil-li se nárůstu jejich koncentrace pokusným podáváním antioxidantů, rozvoj plicní hypertenze je inhibován.

Zvláštní místo má v tomto kontextu oxid dusnatý. To je vůbec mimořádná molekula. I když je známa už od 17. stol., dlouho byla vnímána jen jako toxický polutant ovzduší z dieslových motorů a tepelných elektráren. Teprve v druhé polovině osmdesátých let 20. stol. ukázali 3 čestní doktoři naší univerzity, Ferid Murad, Louis Ignarro a Robert Furchgot, že je tento plyn produkován savčími buňkami a využíván pro mezibuněčnou signalizaci. Po tomto objevu se předpokládalo, že normální, zdravé plíce tvoří hodně oxidu dusnatého, jehož tlumivý vliv na hladký sval působí normální nízký tlak v malém oběhu. Podle této představy by byla plicní hypertenze vyvolána hypoxickým snížením produkce oxidu dusnatého a tedy úbytkem jeho vazodilatačního působení. My jsme tento pohled obrátili na ruby, když jsme ukázali, že produkce oxidu dusnatého v normálních, zdravých plicích není vysoká, nýbrž naopak minimální, a že při chronické hypoxii jeho tvorba neklesá, nýbrž naopak roste, zejména díky přibývání jedné z izoform enzymu, který tvorbu oxidu dusnatého katalyzuje. Když jsme této nadprodukci oxidu dusnatého farmakologicky zabránili, plicní hypertenze byla menší. To ukazuje, že na rozvoji plicní hypertenze se podílí zvýšená tvorba oxidu dusnatého. Podle naší hypotézy to souvisí s tím, že oxid dusnatý je silně reaktivní radikál a jeho nadprodukce přispívá k oxidačnímu poškození cévní stěny. Při prosazování myšlenky, že úloha oxidu dusnatého je při plicní hypertenzi přesně opačná, než se vědecká komunita domnívala, jsem nějakou dobu prožíval, že ani ve vědě není jednoduché jít proti proudu. Utvrdilo mě to v obezřetnosti vůči pohodlně zažitým, takzvaně samozřejmým postojům a v nutnosti neupínat se pouze ke standartním postupům ale i hledat nová, originální řešení.

Oxidační poškození cévní stěny na začátku hypoxické expozice vyvolá další procesy analogické opravě poranění jizvou. Začíná tedy přibývat pojivové tkáně. Zjistili jsme, že poněkud neočekávaně je k tomu prvním krokem aktivace enzymů, které složky pojivové tkáně, konkrétně kolagen, odbourávají, tzv. matrixových metaloproteináz. Výmluvným důkazem kauzální úlohy metaloproteináz při rozvoji plicní hypertenze byla její inhibice experimentálním podáváním blokátoru těchto enzymů během chronické hypoxie. Na základě literárních údajů se domníváme, že kolagenní štěpy vzniklé jejich aktivitou stimulují neosyntézu kolagenu a růst buněk hladkého svalu a pojiva. Zjistili jsme, že zvýšená exprese těchto enzymů v plicích při chronické hypoxii má poněkud nečekaný zdroj – jsou jím žírné buňky, do nedávna v tomto kontextu celkem opomíjený typ poměrně volně pohyblivých buněk. Po zahájení expozice hypoxii se stěhují do bezprostřední blízkosti malých plicních cév a začínají produkovat metaloproteinázy.

Pro růst buněk cévní stěny je klíčovým stimulem zvýšení nitrobuněčné koncentrace volných vápenatých iontů. Ta je pod kontrolou elektrického napětí na membráně a to je zase, jak už jsme zmínili, řízeno aktivitou kanálů pro draslík. Rostou-li buňky více (jak tomu je při plicní hypertenzi), dá se tedy čekat, že aktivita draslíkových kanálů bude snižena. To by ostatně korelovalo s našimi poznatky s akutní hypoxií. Proto jsme se rozhodli testovat hypotézu, že farmakologická stimulace těchto kanálů utlumí plicní hypertenzi. Skutečně jsme ukázali, že podávání nedávno popsánoho aktivátoru jedné skupiny draslíkových kanálů, dehydroepiandrosteronu, laboratorním potkanům během chronické hypoxie inhibuje rozvoj plicní hypertenze. Z hlediska možné léčby plicní hypertenze je zajímavé, že tento aktivátor je tělu vlastní látka, u níž jsou bohaté zkušenosti s bezpečným dlouhodobým podáváním lidem. Dokonce se o něm někdy mluví jako o „hormonu mládí“, protože jeho koncentrace v krvi klesá s věkem a při různých chorobách, a jeho suplementace starším lidem vede k pocitu svěžesti a energie.

Plicní cirkulace je unikátní ještě z jednoho důvodu, který jsem zatím nezmínil. Žádné cévní řečiště neprodělává normálně tak dramatickou, zásadní proměnu, jako plicní oběh při narození. U fetu před narozením nejsou plíce používány k získávání kyslíku, tuto funkci plní placenta. Proto je zbytečné, aby plícmi protékalo víc krve, než jen jakési udržovací minimum. V okamžiku narození se situace zásadně mění. Novorozeneček přichází o placentu a musí rychle začít dýchat plícmi. To by mu ovšem bylo málo platné, kdyby i nadále plícmi skoro neprotékala krev. Proto dochází během vteřin k drastickému poklesu cévního odporu v plicích a průtok krve markantně stoupá.

Vzhledem unikátnosti tohoto perinatálního období jsme předpokládali, že plicní cévy v něm mohou být mimořádně citlivé a že inzulty, působící v této době, mohou mít trvalé důsledky. Důležitá část našeho výzkumu se proto týká dlouhodobých, celoživotních důsledků nedostatku kyslíku v době narození. Používáme laboratorní potkany narozené v hypoxické komoře, kteří pak vyrůstají za normálních podmínek na vzduchu a jsou pak dále studováni za dospělosti.

Zjistili jsme, že i když se stav pokusných zvířat po ukončení perinatální hypoxie zdánlivě téměř normalizuje, zůstává jim zvýšená vazokonstriční odpověď na akutní hypoxii. To může přispívat ke snazšímu rozvoji plicní hypertenze v dospělosti. Ukázalo se také, že na dlouhodobé důsledky perinatální hypoxie jsou nápadně citlivější samice než samci, i když samičí pohlavní hormony tento rozdíl trochu tlumí.

Skutečnost, že plicní cévní řečiště je v perinatálním období zvláště citlivé na působení patogenních stimulů a že jejich působení v tomto období může vyvolat kvalitativní a nevrátne změny je významná nejen z hlediska medicinského, ale i obecně biologického. Český přírodovědní výzkum má v této oblasti prioritní postavení již od dob Edwarda Babáka, od roku 1909 profesora naší univerzity. Světově proslulé pokusy dalšího našeho profesora, Viléma Laufbergra, o roli štítné žlázy v metamorfose Axolotla také spadají do této oblasti. V šedesátých letech minulého století pak čeští fyziologové Hahn, Koldovský a Křeček ukázali, že kritickým obdobím pro vývoj zažívacího traktu je období odstavu. Naše poznatky o vlivu perinatální hypoxie tedy úspěšně navazují na tradici české vývojové fyziologie.

Studium perinatálního období mě posléze dovedlo k zatím poslednímu výraznému posunu mého odborného zájmu. Začalo to celkem prostou myšlenkou: vzhledem k tomu, že placenta vykonává pro fétus funkci, kterou po narození přebírají plíce, dá se předpokládat, že regulační mechanismy, které se uplatňují v plicích, mohou mít svou obdobu i v regulaci cév placentárních. Pustil jsem se tedy do prohledávání literárních pramenů a s údivem jsem zjistil, že regulace placentárních cév je velmi neprobádaná oblast a vliv hypoxie je kupodivu prakticky neznámý. Přitom poruchy dodávky okysličené krve do placenty nejsou vzácné a všeobecně se předpokládá, že jsou podkladem významných poruch prenatalního vývoje. Probádání této problematiky by tedy velmi pravděpodobně mohlo mít i terapeutický přínos. Rozhodl jsem se přibrat si placentární cévy ke svému zájmu o cévy plicní a pustit se do oblasti, která pro mě byla úplně nová, s využitím dosavadních zkušeností jako rozumné výchozí pozice. Mám totiž za to, že rozsáhlejší neprobádané oblasti s významným možným praktickým dopadem se v dnešní vědě nenabízejí na každém kroku. Proto pro mně byla tato situace výzvou, inspirací a motivací, které pokládám za podstatný akcelerační impuls ve vědecko-výzkumné práci, a ostatně i v jiných aktivitách a v životě vůbec.

Začal jsem se svým týmem testováním hypotézy, že tak jako v plicích, působí akutní hypoxie vazokonstrikci i v placentě. To jsme po dosti náročném osvojení si metodiky dvojité perfundované lidské placenty skutečně prokázali. Navíc jsme ve spolupráci s kolegy v kanadském Edmontonu zjistili, že i v placentě, stejně jako v plicích, je podkladem tohoto jevu hypoxická inhibice specifické skupiny draslíkových kanálů.

Povzbuzeni tímto úspěchem pokračovali jsme hypotézou, že i v placentě bude chronická hypoxie působit trvalé, morfologicky fixované zvýšení cévního odporu. Pro experimentální expozici chronické hypoxii jsme pochopitelně nemohli využít lidské placenty, čekalo nás proto další metodologicky náročné období zavedení preparátu dvojité perfundované placenty laboratorního potkana. V této fázi nám zásadním pomohli kolegové z FaF UK, kteří tento preparát léta používají k jiným účelům. Když se nám konečně podařilo preparát zavést, zejména díky nezlomnosti doktoranda MUDr. Jakoubka, skutečně se ukázalo, že několikadenní hypoxie zvyšuje placentární cévní odpor. Navíc jsme zjistili, do jisté míry k našemu překvapení, že k tomuto zvýšení vůbec nepřispívá vazokonstrikce. Musí tedy jít o morfologickou přestavbu analogickou té, kterou chronická hypoxie působí v plicní cirkulaci. Dá se očekávat, že zvýšení placentárního cévního odporu chronickou hypoxií povede k omezení průtoku krve placentou a tedy ke zhoršené výživě plodu. To je velmi pravděpodobný mechanismus vzniku syndromu intrauterinní růstové retardace. Jde o děti, které se narodí výrazně menší, než odpovídá jejich gestačnímu věku. Zejména v kombinaci s nedonošeností je to jeden z významných neonatologických problémů současnosti. Děláme si naději, že v budoucnu k jeho řešení přispěje poznání mechanismů, na kterém se podílel a snad bude i nadále podílet synergický efekt kolegiální spolupráce více různých pracovišť univerzity, aktivní mezinárodní kontakty, invence a píle doktorandů a kreativní zpracování dosavadních zkušeností – pozitivních i negativních – akademických pracovníků. Jistě se mnou budete souhlasit, že to jsou esenciální charakteristiky dobré univerzity. Jejich co neúplnější naplňování zůstává společným kreativním úkolem nás všech.

Na závěr mi dovoluťe vyslovit i jedno osobnější přání, částečně inspirované známými výroky mých o hodně významnějších předchůdců v oboru fyziologie. Přál bych si, aby naše společná práce ve vzdělání, vědě a výzkumu měla i estetický náboj, který vyjádřil francouzský fyziolog a laureát Nobelovy ceny Alexis Carrel (1873-1944), když napsal, že „Krása je nevyčerpatelný pramen radosti pro toho, kdo ho umí odkrýt.“ Tak tedy hledejme v naší společné práci poznání a dobro, radost i krásu, a věřme vstřícným předtuchám. Tak, jako náš právem slavný fyziolog J.E. Purkyně, který na počátku své vědecké dráhy sebevědomě prohlásil: „.... vzbudilo se ve mně hluboké tušení že vyvedu něco znamenitého v přírodovědě.“

A já chci na počátku svého rektorského období ve skromnosti a pokoře slíbit, že se budu ze všech sil snažit, aby se mi spolu s vámi něco podobného podařilo na půdě naší univerzity.

Vivat et floerat nostra Alma Mater Universitas Carolina.

Prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.