

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název disertační práce: Interakce steroidu s NMDA receptorem: Strukturně-aktivitní studie a vliv na mutované lidské formy NMDA receptorů

Autor: Mgr. Barbory Krausové, FGÚ AV ČR

Oponent: Ing. Miroslava Anděrová, CSc.

Předkládaná disertační práce se zabývá modulačními účinky neurosteroidů na NMDA receptory, především pregnanolon/pregnenolon sulfátu, jeho analogů a také pregnanolon glutamátu. Byl studován vztah mezi strukturou a aktivitou u různých strukturních modifikací neurosteroidů; na uhlících v pozici C3 a C17 steroidního jádra, a dále i analogy postrádající D-kruh (perhydro-fenanthreny). Modulační účinek modifikovaných neurosteroidů byl studován na rekombinantních GluN1/GluN2B receptorech, které byly exprimovány v nemutované či mutované formě tak, aby představovaly složení podjednotek NMDA receptorů, které byly popsány u pacientů s různými neurodegenerativními onemocněními.

Výsledky vědecké činnosti Mgr. Barbory Krausové byly získány během postgraduálního studia v Oddělení buněčné neurofyziologie, Fyziologického ústavu AVČR, pod vedením Prof. MUDr. Ladislava Vyklického, DrSc. Disertační práce zahrnuje výsledky šesti impaktovaných publikací, jejichž souhrnný IF je úctyhodný – 31,453. Kromě toho je autorkou dalších pěti publikací, které přímo s předkládanou dizertační prací nesouvisí.

Téma disertační práce Mgr. Barbory Krausové je velmi aktuální, nejenže významně přispívá k porozumění mechanismů modulace NMDA receptorů neurosteroidy, ale současně výsledky této práce mohou přispět k vývoji nových látek pro prevenci či léčbu neurodegenerativních onemocnění.

Dizertace, obsahuje 120 stran, ke kterým jsou přiřazeny publikace v plném rozsahu. Je klasicky rozdělena do kapitol. V 31-stránkovém literárním úvodu jsou podrobně a srozumitelně popsány základní informace týkající se struktury a farmakologických vlastností NMDA receptorů, jejich fyziologických a patofyziologických funkcí a v poslední části úvodu jsou popsány antagonisté a alosterické modulátory NMDA receptorů. Literární úvod je založen na starších, ale i nejnovějších poznatcích v oboru. Pracovní hypotézy a cíle jsou stanoveny konkrétně a přehledně. Použité metody a materiály jsou popsány na ~ 10-ti stranách. Z jejich výčtu je zřejmé, že autorka zvládla řadu náročných technik v průběhu postgraduálního studia, včetně jejich vyhodnocování. Výsledková část práce je popsána na 32 stranách a logicky členěna do čtyř kapitol. V diskuzi autorka především rozebírá jednotlivé dílčí nálezy, koreluje své výsledky s literaturou a závěrem diskutuje i jejich možný význam pro biomedicínské aplikace.


Z formálního hlediska je dizertační práce pečlivě sepsána a je nutno konstatovat, že jednotlivé obrázky velmi přesně dokumentují dosažené výsledky a z hlediska grafického zpracování, jsou velmi pečlivě provedeny. Mám jen připomínky k některým použitým výrazovým prostředkům, např. linkery, vrátkování..či překlepům typu preganových (viz. obsah).....

Zaujala mě celá řada výsledků a na jejich základě mám několik otázek.

1. Byl účinek těchto neurosteroidů testován *in vivo* na zvířecích modelech neurodegenerativních onemocnění/ischemického poškození mozku? S jakým výsledkem?
2. NMDA receptory jsou exprimovány i u gliových buněk, např. u oligodendrocytů a byly popsány i u astrocytů. Existují studie, které se zabývají účinkem neurosteroidů na NMDA receptory gliálního typu?
3. Jaký je vliv analogů pregnanolon sulfátu na AMPA a kainátové receptory?
4. Mutace NMDA receptorů typické pro neurodegenerativní onemocnění byly popsány především u neuronálního typu NMDA receptoru, existují informace o existenci těchto mutací u glií, např. oligodendrocytů?

Disertační práce Mgr.Krausové je velmi aktuální a odpovídá současným směrům rozvoje oboru. Má vysokou odbornou úroveň a obsahuje mnoho zajímavých a v řadě případů i prioritních výsledků, které byly publikovány v časopisech s velmi dobrým impakt faktorem.

Mgr. Barbora Krausová prokázala, že je připravena k samostatné vědecké práci a podložila tuto skutečnost velmi dobře vypracovanou disertací, jejíž výsledky přinášejí další cenné poznatky o NMDA receptorech. Počet publikací v odborných časopisech vysoce překračuje počet k obhajobě požadovaný. Na základě předložené disertační práce doporučuji udělit Mgr. Krausové titul PhD.



V Praze, 26.11. 2018

Ing. Miroslava Anděrová, CSc.
Ústav experimentální medicíny, AV ČR