

Oponentský posudek disertační práce

Autorka: PharmDr. Denisa Lojková

Název: Ovlivnění metabotropních glutamátových receptorů jako možná antiepileptická léčba. Vývojová studie

Předložená disertační práce má 128 stran a jako přílohu autoreferát. Obsahuje text členěný do kapitol, doplněný 18 obrázky a 10 grafy.

Připomínky a otázky k jednotlivým kapitolám práce:

1. část práce se zabývá definicí epilepsie, klasifikací záchvatů, elektrofyziologickými projevy, patofyziologií a ontogenezou epilepsie, jejími modely, principy farmakoterapie

Otázka: a) symptomatické epilepsie (str. 9) – co je míněno slovy ... jiné specifické etiologie

b) str. 10 – elektrofyziologické projevy – iktální korová aktivita ... synchronizované rytmické ostré vlny nebo komplexy hrot-vlna s vysokou amplitudou... tyto projevy jsou registrovatelné během celého vývoje organismu? Co je míněno termínem „vysoká amplituda“? Může být registrován i jiný typ záchvatu? Pokud ano, za jakých okolností?

c) str. 11 – 3 odstavce – neurotransmitter sám o sobě nedokáže aktivovat iontový kanál, je to záležitost receptorů...trochu nešťastné formulace...přenos signálu přes excitační synapse...inhibiční synapse umožňují vzniknout inhibičnímu postsynaptickému potenciálu..chybí podstata IPSP a EPSP

d) str. 14 – 2 odstavce: věta nedává smysl. Asi měla mít dvě části? Stejně tak nerozumím poslednímu odstavci na téže stránce. Jaké modely tedy máte na mysli?

e) co je to tiababin?

2. část je věnována glutamátovým receptorům - jejich rozdělení, agonistům a antagonistům.

Otázka:

a) str. 19 – koncentrace glutamátu v synaptické štěrbině ... vzrůstá na hodnoty kolem 1 mM, které...platí tento údaj pro všechny typy glutamátových receptorů i během vývoje?

b) str. 22 – poslední věta...KA receptory...regulují synaptickou inhibici v hipokampu, čímž se mohou stát ...tomu nerozumím, to snad všechny typy receptorů jsou potenciálními cíly, nejedná se spíše o možný zásah do funkce hipokampu?

c) str. 23 - ..Mg²⁺ opustí své místo a umožní... co se s tímto iontem stane?

3. část **chybí** a není uvedena ani v obsahu

4. část definuje **cíle práce** (srovnání antikonvulzivního účinku ligandů mGlu receptorů, srovnání jejich účinků s účinky antagonistů ionotropních receptorů, vliv na EEG a jejich možné neurodegenerativní působení). V posledním odstavci je uvedena pracovní hypotéza?

5. **Metodika** je rozdělena podle typu experimentu do 5 částí:

Ad 5.1: Proč byla zvolena rozdílná metodika (memantin x MPEP a MTEP)?

Ad 5.3: domnívám se, že u všech experimentů jste zachovávali režim přivykání na nové prostředí nebo to bylo pouze při tomto experimentu?

Ad 5.4: co bylo tou umělou výživou a jak aplikovanou

Ad 5.5: nesedí mi počty zvířat – podle mne i pro histologii platí, jedno zvíře, žádné zvíře

6. **Výsledky:** na obr. 10 uvádíte popis EEG u 18 denního potkana a dva typy záchvatů – chybí označení svodů, ale já vidím H+V („okometricky“ o f cca 3 Hz/s)

Obr. 11, 12, 13 – opět chybí označení svodů

Str. 76: NV – pozor na používání slov „tendence k...“ buď prahová intenzita se zvýšila nebo ne

Str. 80 - opravdu je popis obrázku EP v pořádku?

Autoreferát:

Na str. 4 – 28 je zkrácená verze disertační práce. Následuje seznam publikací autorky (2 s IF a 1 bez IF), včetně abstrakt. Je uvedena práce do tisku teprve nabídnutá.

Chybí anglická podoba „závěru“.

Technické provedení práce je na velmi dobré úrovni, proto mne mrzí, že autorka:

- nesjednotila ve stejných slovech psaní s x z (např. paroxysmální x paroxyzmální, basální x bazální)
- neuvedla přehled zkratk před vlastním textem, popř. jejich vysvětlení při prvním použití
- neopravila překlepy, které mění smysl věty (např. str. 25 – 4 odstavec ...intracelulární a intercelulární smyčka)
- tolik „miluje“ slovo efekt.

Celkové hodnocení: předložená disertační práce PharmDr. Denisy Lojkové přináší mnoho dílčích výsledků popisujících působení dvou typů nekompetitivních antagonistů mGluR (MPEP, MTEP), nekompetitivního antagonisty ionotropního NMDA receptoru (memantin), selektivního agonisty mGluR (LY 379268) a nekompetitivního antagonisty NMDA receptorů (MK 801). Tento ligand byl použit pouze v experimentu č. 5, ale (pokud jsem to nepřehlédla) již se o něm autorka nezmiňuje ani v diskusi. Použití rozdílných modelů epileptických záchvatů, agonistů či antagonistů glutamátových receptorů vedlo někdy k určité „nepřehlednosti“ dosažených výsledků.

Závěr:

Přes uvedené připomínky předložená disertační práce dokumentuje, že PharmDr. Denisa Lojková je způsobilá stanovit výzkumné téma a zpracovat získané výsledky. Závěry práce rozšířily znalosti v oboru neurofyziologie - epileptogeneze.

Vzhledem k tomu, že posuzovaná disertační práce **splňuje podmínky stanovené v kapitole VI, § 2 ods. 1 Řádu postgraduálního doktorského studia biomedicíny a § 47 ods. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. doporučuji, aby po úspěšné obhajobě byl PharmDr. Denise Lojkové udělen titul „Ph.D.“ za jménem.**