

Oponentský posudek na disertační práci PharmDr. Denisy Lojkové (Fyziologický ústav AV ČR, školitel: Prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc.):

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

Předkládaná práce je odpovídajícího rozsahu v obvyklém členění s příslušnou grafickou a tabelární dokumentací. Autorka uvádí i velmi rozsáhlou recentní literaturu.

Název práce vcelku dobře vystihuje její obsah.

Teoretický úvod je složen ze dvou částí. Autorka tím zareagovala na připomínku z interní oponentury a rozdělila úvodní část jen na dva oddíly. V obsahu však nepřechýšovala další části. V první části úvodu jsou obecné informace o epilepsii, klinickém členění záchvatů a o modelech. Tuto část by bylo možné poměrně výrazně omezit třeba i odkazem na některé obecně známé učebnice, či monografie. Druhou část zaměřenou na glutamátové receptory považuji za velmi kvalitní. Pochopitelné je, že se autorka pokusila o podrobnější popis ligand, které sama použila. Jedná se o 2 antagonisy mGluR typu I, jednoho agonistu mGluR typu II, a 2 antagonisy NMDA. Bylo by možná vhodné zvýraznit důvody, proč byly zvoleny a proč byly použity u jednotlivých typů experimentů a to zvláště ve vztahu k ontogenezi.

Obrázky se strukturními vzorci jsou kvalitnější než v předchozí verzi, technicky zaostává jen obr. 1 a obr. 3 – metyl fenyletyl pyridin (MPEP).

Konkrétní poznámky:

Str. 11 ...*Poslední odstavec je dost učebnicový, citace Principles of Neural Science. E. R. Kandel (2000) by jeho větší část nahradila. U PDS – nikdo z citovaných to primárně nepopsal – citovat Engela jako přehled, nebo jedni z prvních jsou Matsumoto a Ayala kolem roku 1969 myslím, že v J. Neurophysiol.*

Str. 15 ... Trendem v moderních neurovědách je vyvinout zjednodušený model, který představuje vlastnosti neuronální sítě, a který povede k porozumění rozvoje epileptiformní aktivity... *Tato formulace může vést k představě, že se jedná o počítačové modely.*

Str. 16 – působí zmiňovaná antiepileptika také na Ca²⁺ kanály citlivé na vysoké napětí P/Q-typu?

Autorka uvádí zesílení působení GABA felbamátem. Jaký je mechanismus tohoto děje? – u felbamátu je uváděna lehká blokáda GABA vazného místa.

Str. 27 – V kapitole o lokalizaci mGlu receptorů by bylo vhodné zmínit i jejich přítomnost jinde než jen v mozku. mGluR 1 jsou například v srdci, další v plicích, ledvinách atd. Toto může mít určitý metodický význam při aplikaci ligand experimentálním zvířatům i při jejich eventuelním využití jako antiepileptik v humánní medicíně. Co si o tom myslí autorka?

V části 2. 4. uvádí Použité ligandy v experimentu.

I když autorka u některých ligand uvádí ontogenetické studie, bylo by vhodné více zdůraznit, proč je použila ve své vývojově orientované práci.

Část 4 Cíl práce

Cíle byly stanoveny odpovídajícím způsobem a zvolená metodika je tedy relevantní.

Část 5 Metodika

Metodická část je pečlivě zpracována, použité metody jsou odpovídající a umožňují splnit stanovené cíle.

Část 6 Výsledky

K výsledkové části mám minimální připomínky – spíše jen technického rázu.

Autorka odděleně čísluje obrázky a grafy, což při použití automatického číslování vedlo k některým zmatečným označením – str. 74 obr. 12 a str. 79 obr. 4.

Část 7 Diskuse

Diskuse plně ukazuje autorčinu schopnost vědecky pracovat a analyzovat získané poznatky. Pouze bych očekával poněkud větší důraz na vývojové aspekty nálezů, které jsou prezentovány. V souvislosti s tím by asi bylo vhodné v diskusi posílit i možné interakce s AMPA receptory. Možná by bylo vhodné diskutovat, zda použití např. MTEP v experimentu s párovými podněty nebylo vhodnější. Existuje totiž tzv. „Paired pulse-induced LTD“, která poměrně výrazně závisí i na intervalech mezi podněty, která není závislá na NMDA receptorech a je blokována mGluR antagonisty např. LY341495. S excitabilitou také úzce souvisí jiný typ LTD označovaný jak „mGlu-dependent LTD“. Jedná se o působení agonisty na mGlu 1 a mGlu 5. U tohoto modelu byly popsány a vysvětleny i změny v obdobích vývoje, jimiž se zabývá i autorka.

Celkově hodnotím práci jako velmi kvalitní. Její přínos je nezpochybnitelný a nálezy přinášejí nové poznatky, které se dobře uplatní v kontextu světového písemnictví. Drobné připomínky, které jsem uvedl, nijak nesnižují kvalitu práce.

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

úterý, 10. ledna 2017

doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.
Ústav normální, patologické a klinické
fyziologie
3. LF UK Praha