

Posudek na bakalářskou práci

<input type="checkbox"/> školitelský posudek <input checked="" type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno posuzovatele: MUDr. Helena Pivoňková, Ph.D. <hr/> Datum: 21.5.2023
Autor: Michal Holásek	
Název práce: ÚLOHA GLIOVÝCH BUNĚK V PATOFYZIOLOGII DEMYELINIZAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU	
<input checked="" type="checkbox"/> Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel). <input type="checkbox"/> Práce obsahuje navíc i vlastní výsledky.	
Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...) Předmětem rešerše je, podle názvu práce, zhodnocení úlohy různých typů gliových buněk v mechanismu vzniku demyelinizačních onemocnění nervového systému. Bohužel v úvodu chybí bližší vysvětlení, na co je práce zaměřená a co si autor klade v práci za cíle. Gliové buňky v úvodu nejsou zmíněné vůbec.	
Struktura (členění) práce: Práce obsahuje kromě úvodu kapitulu popisující druhy gliových buněk a jejich funkce a kapitulu popisující komponenty myelinu na molekulární úrovni. Dále autor vysvětluje stimuly a patologické procesy, které vedou k demyelinizaci, proces remyelinizace, a nakonec autor píše o některých nejčastějších onemocněních spojených s demyelinizací. Role gliových buněk v patofyziologii demyelinizačních onemocnění je tak zmiňována napříč celou prací v souvislosti s jednotlivými tématy.	
Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány? Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů? Autor cituje 223 většinou původních prací doplněných přehledovými články. Pokud mohu posoudit, tak většina literárních zdrojů je použita správně. Někdy ale chybí některé důležité primární práce a jsou citovány až navazující práce dalších autorů (např. Bergles 2000, Nature – ukázal poprvé synapse mezi neurony a NG2 gliemi, versus Magnin 2012, strana 4). Jindy autor píše poměrně zásadní prohlášení, aniž by byla podpořena relevantní literaturou, citují: „Firstly, the use of terms “NG2 glia” and “OPCs” is often misunderstanding in many theses. Therefore, it is necessary to define the difference between OPCs and NG2 glia. Oligodendrocyte precursor cells are a subtype of NG2 glia with distinct differentiation capacity. While OPCs have only capacity to form mature myelinating oligodendrocytes, other NG2 glia differentiate to astrocytes in the developing brain and after stroke in the gray matter or even to neurons (Liu et al., 2021).“ Citovaný článek je review z Acta Physiologica Sinica publikované v čínštině. Pro takto zásadní prohlášení by bylo dobré citovat původní práce, kde je daný jev experimentálně doložen. Sama takovou práci neznám. Autor navíc ve své bakalářské práci ve spojitosti s pojmem „remyelinizace“ píše jak o OPCs, tak o NG2 gliích, což neodpovídá jeho výše uvedené definici. Na straně 13 autor cituje práci Kirchoff et al., 2019, ale tato práce chybí v seznamu literatury.	
Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány?	

Práce neobsahuje vlastní výsledky.

Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň):

Po formální stránce je práce až na několik zjevných nepřesností v pořádku. Například na straně 16 je napsáno: „Despite the known cause of Canavan disease, the treatment is still sufficient“. Z kontextu ale vyplývá, že mělo být napsáno „insufficient“. Na straně 3 autor zmiňuje amyotrofickou laterální sklerózu jako demyelinizační onemocnění, což je zjevná chyba. Na straně 6 autor píše: „Lipids are mainly responsible for the insulation of the APs“. Zde by spíše mělo být „insulation of the axons“. Mutace *PLP1* genu vede k Pelizaeus-Merzbacherově chorobě, ne „Perzeus- Merzbacherově“.

Autor používá v některých případech vlastní obrázky vytvořené podle předlohy v citovaných publikacích.

Splnění cílů práce a celkové hodnocení:

Autor na základě citované rozsáhlé literatury popisuje jednotlivé typy gliových buněk, myelin v centrálním a periferním nervovém systému, patofyziologické pochody při demyelinizaci a remyelinizaci a některá onemocnění spojená s patologií myelinu. Úlohu gliových buněk v těchto patofyziologických procesech a onemocněních zmiňuje napříč jednotlivými kapitolami, kromě rozsáhlé kapitoly o demyelinizačních onemocněních, kde by mohly být zmíněny rozdíly ve funkcích gliových buněk mezi různými onemocněními. Kromě obecného závěru tak chybí ucelené kapitoly popisující patofyziologické procesy u glií v demyelinizačních onemocněních. Role astrocytů v remyelinizaci je zmíněna jen v krátkém odstavci na str. 14, ale na toto téma existuje poměrně rozsáhlá literatura (popsaná např. v Rawji 2020, Trends in Neurosciences). Podobně je to s mikroglíemi.

Cíle práce, to znamená literární rešerši na dané téma, považuji za splněné, avšak s určitými výhradami týkajícími se zaměření jednotlivých kapitol (příliš mnoho prostoru pro složení myelinu nebo popisu několika vybraných chorob a poněkud upozaděné funkce glií v patofyziologii demyelinizace), a také s připomínkami k vyznění některých logických souvislostí, interpretací nebo vyvozených závěrů. Například, autor několikrát v textu zmiňuje komplexitu myelinu na molekulární úrovni a to, že poškození této komplexní struktury způsobuje demyelinizaci. Myslím, že tato interpretace je poněkud nepřesná, protože často spíše dochází k poškození samotných oligodendrocytů, které potom nejsou schopné vytvářet myelin. V souvislosti s komplexitou myelinu je zmiňována i jeho nedostatečná regenerace. Je ale prokázáno, že myelin se během života obnovuje a poškozené oligodendrocyty jsou rychle a efektivně nahrazeny novými (Snaidero 2020, Chapman 2023). Tato regenerační kapacita je za určitých podmínek nedostatečná, například ve stáří nebo při zánětu (Mezydlo 2023).

Jiná nepřesnost se týká používání samotného termínu „demyelinizace“. Ten lze použít v souvislosti s poškozením již vytvořeného myelinu například při roztroušené skleróze, avšak u vrozených onemocnění se často nejedná o demyelinizaci, nýbrž o tvorbu patologického myelinu.

Autor několikrát v práci zmiňuje, že terapie demyelinizačních onemocnění je nedostatečná kvůli komplexitě myelinu, a protože nerozumíme patofyziologickým procesům demyelinizace a remyelinizace. Tato tvrzení jsou do určité míry nepřesná a hlavně nejsou následovaná logickou úvahou, jak podpora funkce gliových buněk může přispět k terapii demyelinizačních onemocnění. V práci tak úplně chybí zmínka o klinických zkouškách léků, které podporují diferenciaci prekursorů oligodendrocytů a remyelinizaci (clemastin, metformin). Na druhou stranu autor ale používá obrázek, kde jsou vysvětlené jednotlivé kroky, jak podpořit remyelinizaci (Bayer and Lairson, 2022) k tomu, aby ukázal vlastní

proces remyelinizace pomocí prekurzorů oligodendrocytů. Obrázek je tak použit v nepřesné souvislosti a mohl být autorem využit mnohem lépe. Pokud autor zmiňuje potřebu nových terapeutických prostředků a zároveň se soustředí na úlohu gliových buněk v demyelinizaci, očekávala bych zhodnocení toho, jak gliové buňky mohou přispět k remyelinizaci, respektive jaké nové terapeutické postupy zaměřené na podporu funkce glií lze použít.

Celkově bych práci hodnotila tak, že autor sice provedl rozsáhlou literární rešerši, ale práci napsal poněkud nevyváženou a z části odtrženou od původního tématu. Práci by pravděpodobně pomohlo soustředit se blíže na jednu chorobu, například na nejčastější příčinu demyelinizace, což je roztroušená skleróza, a tam popsat úlohu různých typů gliových buněk vedoucí jak k poškození oligodendrocytů a nervové tkáně, tak pomáhající k regeneraci.

Otázky a připomínky oponenta:

1. Jaký je rozdíl mezi demyelinizací, hypomyelinizací a „myelin disorder“?
2. Jaké fyziologické mechanismy jednotlivých typů gliových buněk by se daly terapeuticky podpořit a využít v terapii demyelinizace?
3. Jaký je rozdíl v úloze astrocytů a mikroglíí v patofyziologii roztroušené sklerózy a vrozených, geneticky podmíněných chorob myelinu?
4. Jak probíhá remyelinizace v mládí a v dospělosti proti průběhu remyelinizace ve stáří?
5. U kterých pacientů s roztroušenou sklerózou se nejvíce uplatní nové terapeutické postupy zaměřené na remyelinizaci (v souvislosti s předchozí otázkou)?

Návrh hodnocení školitele nebo oponenta

výborně velmi dobře dobře nevyhověl(a)

Podpis školitele/opponenta:

HELENA ŽIVONĚKOVÁ



Instrukce pro vyplnění:

- Prosíme oponenty i školitele o co nejstručnější a nejvýstižnější komentáře k jednotlivým bodům (dodržujte rozsah), tučně vyznačené rubriky jsou povinnou součástí posudku.
- Při posuzování je nutno zohlednit požadavky stanovené pro vypracování bakalářských prací – viz <https://www.natur.cuni.cz/biologie/studium/2018-pravidla.pdf>
- Posudek se odevzdává (zasílá) v elektronické podobě na adresu: daniela.hornikova@natur.cuni.cz (pro účely zveřejnění na internetu), a dále podepsaný v 1 výtisku (jako součást protokolu o obhajobě) na adresu: Dr. Daniela Horníková, Katedra fyziologie, Viničná 7, 128 44 Praha 2 nebo osobně na obhajobu.

