

Oponentský posudek na disertační práci

MUDr. Ľubice Cibičkové

Experimental use of selected cholesterol-lowering drugs as potential candidates in modification of the pathophysiology of Alzheimer's disease

Předkládaná disertační práce se opírá o 4 publikované práce, v době podání spisu byly 2 práce již otištěny v časopisech s IF 2,1, resp. 0,67 a dvě práce byly přijaty k publikaci, obě do časopisů s IF 2,1, resp. 2,4. V době vzniku posudku již byla jedna z těchto dvou přijatých prací zveřejněna.

Práce má tedy 2 části: v první části (32 stran) se jedná o stručný popis experimentů v klasickém uspořádání (Úvod – 1 strana, Cíle, Materiál a metody – 5 stran, Výsledky – 2 strany, Diskuse – 6 stran, Závěry a Perspektivy – celkem 1 strana, Literatura – 58 citací na 5 stranách, Vlastní publikace autorky se vztahem k tématu – 13 citací), ve druhé části jsou uvedeny in extenso 4 publikace autorky (celkem 30 stran). Společně má tedy práce s úvodními texty (Poděkování, Obsah, Abstrakt v češtině a angličtině, Přehled studií, Zkratky) celkem 62 stran.

Cílem práce bylo otestovat hypotézu, zda léky snižující cholesterol v plazmě u lidí mají vliv na metabolismus cholesterolu, aktivitu cholinesteráz a změny amyloid beta peptidu v mozku krys. Ve čtyřech na sebe navazujících experimentech autorka prokázala schopnost pracovat s odbornou literaturou, připravit experiment, prezentovat výsledky a diskutovat je. Z tohoto hlediska tedy není podstatné, že bylo dosaženo často inkonzistentních výsledků, z nichž za zajímavý lze označit velmi pravděpodobný pokles syntézy cholesterolu v mozku vlivem aplikace statinů, nikoli však alendronátu. Vliv na amyloid beta a cholinesterázy se nepodařilo objasnit. Naději zmíněnou v závěrech práce, zmiňující klinické implikace hodnocené terapie, lze přesto s určitou opatrností považovat nadále za opodstatněnou.

Práce je po technické i jazykové stránce velmi dobře připravena, je minimum nedostatků: např. obrázek 1 na straně 9 má české označení enzymů, ačkoli je celá práce jinak sepsána v angličtině, v části 7.3.2. na straně 11 autorka hovoří o stanovení aktivit enzymů v plazmě, ve skutečnosti popisuje také stanovení v erythrocytech. V přílohách (za stranou 32) by čtenáři usnadnilo orientaci číslování stran příloh a odkazování přímo na strany příslušné publikace.

Otázky oponenta:

1. Měření aktivit acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy bylo provedeno při „standardní laboratorní teplotě“. Patří měření těchto enzymových aktivit mezi málo ovlivněné teplotou, při které reakce probíhá?
2. Autorka používá střídavě označení „S.E.M.“ a „standard deviation“. Proč?
3. Je krysa vhodným animálním modelem z hlediska a) průniku statinů a alendronátu přes hematoencefalickou bariéru, b) z hlediska interakce mezi léčivem a HMGCoA reduktázy, kdy se musejí používat dávky až 200 mg/kg a den, tj. 150 až 200x více než u člověka, c) odlišného metabolismu v rámci Alzheimerovy choroby?

4. Jak je možné, že docházelo k poklesu cholesterolu v plazmě bez ovlivnění cholesterolu v mozku (studie III) a naopak ke snížení cholesterolu v mozku a stabilním plazmatickým koncentracím cholesterolu (studie IIa a IIb)?
5. Existují epidemiologická data ukazující na souvislosti mezi širokou a celosvětovou aplikací statinů a prevalencí Alzheimerovy choroby v posledním desetiletí?

Celkové hodnocení

Práce vykazuje potřebnou formální i obsahovou úroveň, připomínky nejsou podstatné. Autorka prokázala schopnost vědecké práce, připravit experimenty a diskutovat jejich výsledky.

Práci doporučuji přijmout jako dizertační práci k obhajobě pro získání titulu PhD.

V Praze, 3. března 2009

Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.