

Posudek školitele dizertační práce
Mgr. Moniky Vrajové
v doktorském studijním programu Neurovědy

Název disertační práce: Vymezení úlohy NR1 podjednotky NMDA receptoru v patofyziologii schizofrenie.

Autorka disertační práce: Mgr. Monika Vrajová

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, PhD.

Školící pracoviště: Psychiatrické centrum Praha

Mgr. Monika Vrajová předkládá k obhajobě titulu Ph.D. v doktorském studijním programu Neurovědy disertační práci „Vymezení úlohy NR1 podjednotky NMDA receptoru v patofyziologii schizofrenie“.

Práce je obsahově rozdělena do několika částí. V úvodních oddílech Mgr. Vrajová shrnuje základní informace o symptomatice a etiopatogenezi schizofrenie s důrazem na roli glutamátu a jeho receptorů. Následující teoretické oddíly jsou pak věnované vlastnímu předmětu studia autorky, tedy roli N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, jeho podjednotky NR1 a proteinu RGS4 v patofyziologii schizofrenie. Tyto přehledové teoretické oddíly jasně dokumentují hluboké porozumění problematice schizofrenie v plné šíři a to od klinických projevů až po úroveň molekulárně-biologickou.

Experimentální část práce je založena na třech publikovaných studiích autorky. Již na tomto místě je vhodné zdůraznit, že v případě všech tří studií byla Mgr. Vrajová hlavním autorem finálních článků.

V první práci se autorka věnovala využití antisense oligodeoxynukleotidů (aODN) proti NR1, NR2A a NR2B podjednotkám NMDA receptorů v animálním modelu schizofrenie. Chování bylo hodnoceno pomocí metodiky prepulzní inhibice úlekové reakce (PPI). Současně byla hodnocena exprese proteinů podjednotek NMDA receptorů a proteinů postsynaptické density

(PSD-93, PSD-95). Hlavním nálezem je pokles exprese PSD-95 po aODN proti aNR2B a aNR2B.

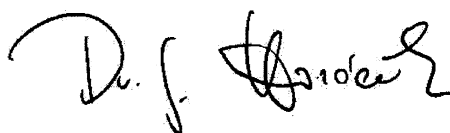
Druhá a z pohledu školitele asi nejvýznamnější práce autorky byla zaměřena na postmortem analýzu exprese NR1 podjednotek, včetně jejich sestřižených variant a proteinu v hipokampech pacientů se schizofrenií. Výsledky přinášejí nový pohled na problematiku a podporují dysregulaci NMDA receptory mediované neurotransmise na úrovni změněné, resp. zvýrazněné laterality exprese mRNA pro NR1 podjednotku a pokles exprese dvou izoform tohoto proteinu (NR1-2, NR1-4).

Ve třetí práci se Mgr. Vrajobé věnovala regulátoru proteinové signalizace 4 (RGS4) v kontextu patofyziologie schizofrenie. Hodnotila vliv snížené exprese genu RGS4 na expresní profil neuroblastomových buněk. Výsledky ukázaly změnu exprese 67 genů ze dvou resp. tří funkčních skupin. Nález podporuje roli RGS4 v expresi genů pro histony a některé transkripční faktory.

Z pohledu školitele dokumentují předložené práce schopnost Mgr. Vrajobé formulovat hypotézy relevantní ke klinickému problému, navrhnout a zavést hned několik experimentálních molekulárně-biologických metodik a experimenty úspěšně zakončit publikačním výstupem. Publikacemi zahrnutými do dizertační práce Mgr. Vrajobá současně prokazuje zralou schopnost práce stylistiky odborného textu.

Z výše uvedených důvodů si dovoluji disertační práci Mgr. Moniky Vrajobé doporučit k obhajobě titulu Ph.D. v doktorském studijním programu Neurovědy.

V Halifaxu, 30. 5. 2012



Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D. v.r.

3. LF UK Praha

Psychiatrické centrum Praha

Ústavní 91

181 03 Praha 8

e-mail: horacek@pcp.lf3.cuni.cz

tel.: +420266003370