

## OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské disertační práce na téma

### **Vlastnosti a regulace muskarinových a adrenergních receptorů - Působení stresu na vlastnosti muskarinových a adrenergních receptorů v plicích a srdci**

Autor práce: MUDr. Martina Nováková

Pracoviště: Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Školitel: Doc. MUDr. Jaromír Mysliveček, PhD., Fyziologický ústav, 1.LF UK, Praha

Oponent: Prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc., ÚLB, 1. LF UK v Praze

#### **Obecná charakteristika práce**

MUDr. Martina Nováková řeší ve své disertační práci velmi aktuální a důležité téma, které má velký význam jak z teoretického, tak i potencionálně praktického hlediska. Zabývá se receptory autonomního nervového systému, a to především receptory muskarinovými a adrenergními. Výzkum se týkal především studia receptorových podtypů v plicích a myokardu za fyziologických podmínek a po aplikaci imobilizačního stresu. Ten je stále v popředí zájmu současného neurobiologického výzkumu. Práce je podložena šesti publikacemi in extenso s impakt faktorem, kde je disertantka 2x první autorkou.

#### **Zhodnocení disertační práce**

Práce má 113 stran, a je složená z následujících částí. V úvodu autorka ve 4 kapitolách popisuje zastoupení receptorů autonomního nervového systému v plicích, v srdci. Dále popisuje receptorové regulace a konečně se věnuje stresu a jeho účinkům.

Na jedné stránce jsou uvedeny cíle práce a hypotézy. Jako kapitola 3 je uvedeno „Výsledková – experimentální část“, kde je každé z publikovaných prací přisouzeno, že bylo provedeno řešení určité specifické otázky. Poté následuje 14 stran všeobecné diskuze; na konec jsou uvedeny jednostránkové závěry a 9 stran citací.

Nejhodnotnější část disertace je soubor prací s publikovanými výsledky. Tato část prošla náročným recenzním řízením, a není proto mnoho zásadních výhrad, s výjimkou tam, kde současné znalosti pokročily vpřed oproti době, kdy byla práce publikována. V první publikaci, která je sdělením z roku 2006, autorka se svým školitelem identifikovali všechny podtypy alfa adrenergních receptorů v plicích potkanů. Neobjasněnou zůstává otázka, kde

jsou zjištěné receptory lokalizovány, zda v bronchách či v alveolech. Tato otázka bude platit i pro beta adrenergní receptory, které mají zásadní význam při léčbě asthma bronchiale.

V druhé publikaci, uveřejněné v Life Science v roce 2006, kde jsou významní spolupracovníci, včetně Dr. R. Kvetňanského, autoři popsali distribuci mRNA a vazebná místa adrenergních a muskarinových receptorů v srdci potkana. Autoři popsali zajímavé odlišnosti v expresi uvedených receptorů v 10 odlišných lokalizacích srdečního svalu. Autorka by se měla pokusit vysvětlit smysl a význam těchto nálezů pro fyziologii srdeční činnosti.

Další publikace popisuje v myokardu potkanů muskarinové receptory, které nelze zařadit mezi M2 podtyp. V této práci autoři použili další z mnoha zajímavých metodických postupů, tj. imunoprecipitaci. V této publikaci bylo použito mnoho metod včetně sledování aktivity PLC. V této souvislosti bych se chtěl dotázat, kterých stanovnní se autorka zúčastnila osobně a zda u PLC byl stanoven také degradační produkt IP2 a diacylglycerol?

V další práci, z roku 2010, kde je disertantka prvním autorem, autoři zjistili sexuální dimorfismus u stresem indukovaných změn adrenergních a muskarinových receptorových densit v plicích WT myši a u Knock-out myši pro CRH. V této souvislosti bych se rád zeptal na vysvětlení relativně malých rozdílů mezi akutním a chronickým stresem. Následující práce je věnována genové expresi adrenergních a muskarinových receptorů v myokardu potkanů. Předpokládám, že v prezentaci se pokusí autorka vysvětlit jakým mechanismem by navozené změny mohly pomoci snížit stresové reakce. Poslední publikace pojednává o známé skutečnosti, že různé typy stresu mohou vést k odlišné expresi adrenergních receptorových podtypů.

### **Všeobecná diskuze**

Závěrečná všeobecná diskuze se snaží uvést do souladu nálezy uveřejněné ve zmíněných publikacích a dát je do souladu s cíly disertace. To je úkol velmi obtížný, a často dochází k drobným nejasnostem, buď formulačního rázu nebo díky tomu, že se autorka snažila dát příliš mnoho parametrů dohromady. Jestliže nebyly téměř žádné výtky ohledně výsledků, pak nepřilíš přesvědčivě zní hypotézy, které by spíše měly předcházet cílům než aby z cílů vycházely. Rovněž závěry neodpovídají dobrým nálezům v publikacích a jsou příliš vágní.

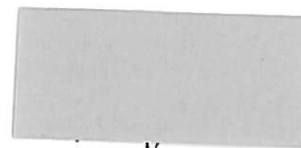
### **Souhrnné hodnocení práce**

Práce řeší závažné a aktuální téma, které má teoretickou, ale i potenciálně praktickou důležitost. Na dobré úrovni jsou zvolené metodiky, zhodnocení výsledků i většina interpretací, což bylo ověřeno recenzním řízením před publikací uveřejněných výsledků.

Závěrem lze konstatovat, že MUDr. Martina Nováková prokázala, že si osvojila základy samostatné vědecké práce a že předložený spis splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci, a proto komisi

doporučuji,

aby byla práce předložena k obhajobě, a na základě úspěšné obhajoby aby byl uchazečce udělen titul PhD za jménem.



✓

Prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc.

ÚLB 1.LF UK v Praze

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Praha, 7. 11. 2011