

Oponentský posudek

na doktorskou disertační práci Mgr. Martiny Klevstigové Myocardial cell signaling in spontaneously hypertensive rats with transgenic and congenic expression of Cd36

Předložená doktorská disertační práce se zabývá úlohou deleční mutace genu Cd36 u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) z hlediska buněčné signalizace v myokardu. Při studiu této problematiky bylo využito SHR potkanů, jimž byl kongenní resp. transgenní cestou vyměněn abnormální Cd36 gen za gen pocházející z normotenzních Brown Norway potkanů. Cílem práce bylo zjistit, zda abnormalita Cd36 genu (translokázy mastných kyselin) u SHR je provázána odpovídajícími poruchami buněčné signalizace v srdečním svalu vedoucími k projevům insulinové rezistence a zvýšenému výskytu arytmií u tohoto hypertenzního kmene.

Práce ukázala, že náhrada defektního Cd36 genu snižuje projevy insulinové rezistence u SHR potkanů, a popsala významnou úlohu změn exprese proteinkinázy C δ a ϵ u kongenního kmene SHR-4. Funkční studie zabývající se ischemicko-reperfuzními arytmiemi u transgenního kmene SHR-Cd36 naopak ukázala významné zvýšení výskytu těchto arytmií patrně v důsledku zvýšení citlivosti β -adrenergní signalizace. Práce dobře dokumentuje tyto změny na základě pečlivě provedených pokusů, které jsou adekvátně interpretovány.

Práce je založena na třech pracích publikovaných in extenso ve špičkových časopisech (*Physiological Genomics*, *Pflügers Archiv* a *Molecular and Cellular Biochemistry*), kdy uchazečka je dvakrát první autorkou.

K práci mám pouze jedinou otázku či podnět k zamyšlení.

Po léta se považoval zvýšený krevní tlak jako hlavní podnět pro srdeční hypertrofii hypertoniků. Dosud je regrese srdeční hypertrofii považována za důkaz úspěšnosti farmakologické léčby hypertenze. S rozvoje moderních módních trendů se začalo uvažovat o významu insulinové rezistence pro vznik či rozvoj orgánového postižení u hypertenze. Dá se na základě výsledků této disertační práce usoudit, jaký význam mělo oslabení insulinové rezistence resp. pokles krevního tlaku dané přenosem Cd36 genu z Brown Norway pro případné zmenšení srdeční hypertrofie SHR potkanů?

Závěr:

Lze konstatovat, že předložená práce Mgr. Martiny Klevstigové představuje ucelený a přínosný pohled na problematiku struktury a funkce srdce u hypertenzních zvířat. Práce přinesla řadu originálních poznatků, které byly publikovány v prestižních mezinárodních časopisech. Práce je napsaná jasně a srozumitelně, čímž dokládá že uchazečka je vědeckým pracovníkem schopným samostatně védecko-výzkumné práce. Proto navrhuji v případě úspěšné obhajoby udělit Mgr. Martině Klevstigové titul PhD v oboru biochemie.

V Praze, 23. května 2013

MUDr. Josef Zicha, DrSc.
Fyziologický ústav AV ČR

