Oponentský posudek disertační práce Mgr. Pauliny Valuškové
„Modulace centrální cholinergní neurotransmise“

Disertační práce Mgr. Valuškové nazvaná „Modulace centrální cholinergní neurotransmise“ obsahuje český a anglický souhrn, příslušná formální prohlášení o samostatném vypracování disertační práce a souhlas s jejím uložením v databázích, seznam 30 ilustrací, 17 tabulek a 1 tabulky v příloze, seznam použitých zkratek a obsah. Vlastní disertační práce je na 117 stranách a sestává z úvodu pojednávajícím o centrálním cholinergním systému, stanovení cílů práce a hypotéz, popisu použitých metod, výsledků, diskuse a závěru. Na 23 stranách následuje seznam 310 položek citované literatury. Dále je uvedena příloha a seznam 3 autorčiných publikací, které souvisejí s předloženou disertační prací. Všechny tři články byly publikovány, respektive jsou přijaty k publikaci v časopisech s impaktním faktorem. V jednom případě je uchazečka první autorkou, ve dvou případech spoluautorkou.

Úvodní část práce přináší ucelený a vyvážený přehled dosavadních poznatků o cholinergní transmise, její úloze v centrálním a periferním nervovém systému, receptorech a dalších složkách tohoto systému.

Cíle a hypotézy jsou předloženy formou souhrnu čtyř dílí studdí, z nichž disertační práce sestává. Charakteristika cílů práce je obsažena především v prvním odstavci části „Specifické řešené okruhy.“ Dále je stručný souhrn způsobu řešení dílčích částí studie vztázených k jednotlivým cílům.

Popis metod je přehledně členěn po jednotlivých experimentech a měřeních. Zvolené metody plně odpovídají cílům práce. Statistické metody jsou uváděny jednotlivě na konci příslušných oddílů věnovaných dílčím částem studie.

Výsledky jsou přehledně popsané a dokumentovány grafy, tabulkami a ilustračními obrázkami. Popisy obrázků a tabulek jsou srozumitelné a obsahují všechny údaje potřebné k pochopení prezentovaných dat. Zbytečné je uvádění statistických významností v tabulkách jak hvězdičkami, tak konkrétními hodnotami p.

Diskuse, která je klíčovou součástí disertační práce, je kvalitně zpracovaná na 13 stranách. Autorka v ní shrnuje a interpretuje výsledky práce a dává je do souvislosti s dosavadními poznatky. Diskutuje a logicky vysvětluje souhlasné i protichůdné nálezy vlastních i citovaných prác.

Autoreferát disertační práce je přiměřeným a přehledným shrnutím jejího obsahu.


Po stránce jazykově lze vytknout občasné chyby, jako chybění a záměny písmen, vybočení z větěn vazby. V práci tohoto rozsahu je však velmi těžké vyhnout se podobným drobným chybám bez ce zbytku. Poněvadž rušivé působí hojně používání zkratek, které jsou zaváděny i pro termíny, které nejsou komplikovány a které by v textu mohly být uváděny...
v plném znění, aniž by se text výrazně prodloužil. Použití velkého počtu zkratek pak
znesnadňuje dodržení formálních pravidel jejich použití. Příkladem je opakované zavedení
zkratky NR pro nikotinový receptor a MR pro muskarinový receptor na straně 36, ač byly
definovány již na samém začátku práce na straně 17, nebo označení pro myši wild typu WT,
které není uvedeno v seznamu zkratek. Místo pojmu „statistická významnost mezi skupinami“
je lépe používat formulaci „statistická významnost rozdílů mezi skupinami.“ To jsou však
nepodstatné nedostatky, které nikterak nesnižují odbornou úroveň disertační práce.

**Dotazy:**

1. V práci je uvedeno, že myši s delecí genu pro M₄ MR byly zpětně kříženy do
C57BL/6NTac kmene do 12. generace. Jak byl veden chov v dalších generacích? Lze použitá
zvířata považovat za inbrední nebo za částečně definovaný kmen? Jakým způsobem byla
zajištěna homozygotní kombinace u použitých zvířat a k jakému kmeni bylo zpětné křížení
zmiňované v práci bezprostředně v souvislosti se zvířaty použitými v experimentu?

2. Lišíla se kles použitá pro test v otevřeném poli svými rozměry a uspořádáním od chovné
klesce?

3. Ke statistickému zpracování dat byly použity parametrické testy. Test normality dat je
zminěn na str. 54. Byl použit pouze pro data týkající se aktivity AChE a BChE u CRH KO a
WT myší, nebo též v ostatních případech použití parametrických testů?

4. Je tvrzením na straně 53, že myši byly usmrceny ve stejném čase, aby byla zajištěna stejná
hladina glukokortikoidů, myšleno zajištění stejně fáze cirkadiánního rytmu glukokortikoidů?

5. Výsledky disertační práce jasně ukazují význam cholinového transportéru jako
potenciálního cíle farmakologické intervence při léčbě onemocnění spojených s poklesem
cholinergního přenosu. Jaké jsou případné možnosti a rizika léčebného zvýšení kapacity
cholinového transportéru?

**Závěr:**

Studie, která je základem předložené disertační práce, má vysokou odbornou úroveň,
přináší zcela nové poznatky a představuje tedy významný přínos k poznání cholinergní
transmise v CNS. Kvalitně zpracovaná disertační práce Mgr. Paulíny Valuškové splňuje
všechny formální náležitosti požadované příslušnými normami, prokazuje orientaci autorky
v řešené problematice a její předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučují
proto, aby byl po úspěšné obhajobě udělen Mgr. Paulíne Valuškové titul Ph.D. za jménem.

V Plzni 25. 9. 2017

"Doc. MUDr. Jan Cendelin, Ph.D.

Ústav patologické fyziologie
Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova"