

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Název disertační práce: Aktivace zániku neuronů neurotoxickými vlivy a její ovlivnění

Jméno autora: MUDr. Vladimír Riljak, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Oponent: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc., Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd

Pochopení patofyziologických mechanismů nerodegenerativních procesů v CNS představuje nezbytný krok k hledání účinnějších terapeutických možností u klinických manifestací těchto změn. Tématem práce je sledování možného neuroprotektivního efektu nikotinu v období časnější ontogeneze. K tomu si autor zvolil hodnocení histopatologických změn vyvolaných podáním kainátu laboratorním potkanům. Jedná se o všeobecně akceptovaný model experimentálně navozené neurodegenerace umožňující případné srovnání dosažených výsledků s již publikovanými údaji.

Po formální stránce předložená disertační práce splňuje všechny požadavky, v této souvislosti oceňuji především jasně vymezené cíle a výchozí pracovní hypotézu, dále pak kvalitně dokumentované výsledky. Z přehledu publikační činnosti vyplývá, že autor publikoval in extenso 8 prací v periodících bez IF, dva rukopisy pak byly přijaty do tisku v periodiku s IF. Tyto rukopisy a výběr z publikací bez IF pak tvoří samostatnou přílohu dizertační práce. Úvodní teoretická část představuje sice stručný, ale z hlediska vlastního zaměření zcela postačující, přehled dosavadních poznatků vážících se k řešení problematice. Pouze v části 3.4. jsem postrádal bližší vysvětlení významu NADPH-diaforázy jako markeru nitroergních mechanismů. Tvzení o excesivní formaci NO vlivem inhibitorů AChE a acetylcholinových agonistů převzaté z Milatovice a spol. (str. 23) není kompatibilní s klinickým využitím nepřímých parasymptomimetik u neurodegenerativních onemocnění. Protože však excesivní tvorba NO obecně koreluje alespoň s některými projevy neurotoxicity, není jasné, proč autor v bodu I pracovní hypotézy explicitně počítá se snížením (nikoliv zvýšením) denzity NADPH-d neuronů. Jaký je názor autora na úlohu astrocytů a mikroglie při rozvoji glutamátové toxicity, dochází ke zvýšené expresi e-NOS? Bylo pozorováno prorůstání (*sprouting*) mechových vláken, které je např. popisováno ve vnitřní vrstvě gyrus dentatus? Jak autor vysvětluje v literatuře uváděný protektivní vliv estrogenů, byl u kainátových lézí testován efekt galantaminu (modulátor nAChR) a memantinu?

Uvedené dotazy pochopitelně nikterak nesnižují hodnotu oponované práce a význam dosažených výsledků, které přinášejí především nové poznatky o rozdílné reaktivitě jednotlivých částí hippokampální formace ve vztahu k efektu kainátu a nikotinu v závislosti na zvoleném rozmezí ontogenetického vývoje. Autor plně prokázal předpoklady k samostatné vědecké práci a proto doporučuji udělení titulu Ph.D. za jménem

V Hradci Králové 10. června 2007

Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.