

## Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: Helena Kurfürst

Název práce: Genová exprese vysokoafinitního přenašeče cholinu u myšího modelu Alzheimerovy nemoci

### A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah DP a její členění	
x	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	<b>N - nedostatečné</b>

2. Odborná správnost	
x	A - výborná, bez závažnějších připomínek
	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	<b>N - nevyhovující, s hrubými chybami</b>

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
x	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	<b>N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)</b>

4. Jazyk práce	
x	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	<b>N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami</b>

5. Formální a grafická úroveň práce	
x	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami

## 5. Formální a grafická úroveň práce

N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5. :

Práce má dostatečně velký počet citací, které se však týkají obecné problematiky Alzheimerovy nemoci a transportérů cholinu. Protože se však práce zabývá změnami v expresi transportérů cholinu (CTL1 a CHT1) v mozku geneticky modifikovaných myší – modelů Alzheimerovy nemoci, některé důležité citace (vztahené specificky k tématu) zde postrádám.

- 1) Proč nejsou v úvodu zmíněny alespoň některé práce, které se týkají hladin vysokoafinitního transportu cholinu a/nebo specifické vazby (3H)hemicholinia-3 v autoptické mozkové tkáni lidí s Alzheimerovou nemocí (např. TA Slotkin et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci USA 87, 2452-2455, J Pascual et al. 1991, Brain Res. 552, 170-174, R Rodríguez-Puertas et al. 1994, J. Neural Transm. 8, 161-169, TA Slotkin et al. 1994, J. Clin Invest. 94, 696-702, Z Křištofiková et al. 1995, Exp. Gerontol. 30, 125-136). V diskuzi mělo být provedeno srovnání nálezů u lidí s Alzheimerovou nemocí a tímto animálním modelem demence, tj. mohla být testována také validita modelu. Experimenty na lidech naznačují, že v některých oblastech mozku není exprese CHT1 změněna, v dalších oblastech mozku dochází spíše k overexpresi transportéru. Aktivita CHT1 je snížena během normálního stárnutí a pravděpodobně také již v časném stádiu onemocnění. Zdá se však, že např. v hipokampu může u lidí s Alzheimerovou demencí dojít k přechodnému kompenzačnímu zvýšení aktivity. Na základě těchto poznatků mohla být diskuze pro diplomantku jednodušší. Myslím, že v literárním úvodu mohly být také velmi stručně zmíněny alespoň některé práce popisující inhibici transportu cholinu (zejména vysokoafinitního) vyvolanou peptidy amyloidu beta v experimentu in vitro.
- 2) S výjimkou citace č. 117 také postrádám citace prací provedných na geneticky modifikovaných zvířatech - knockautovaných na CHT1, které testují změny v dalších složkách cholinergního neurotransmiterového systému (např. Balazakova MH and Blakely RD: The high-affinity choline transporter: a critical protein for sustaining cholinergic signaling as revealed in studies of genetically altered mice. Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 175, Springer-Verlag 2006) nebo práce testující expresi transportérů na jiném typu transgeních zvířat – modelů Alzheimerovy nemoci (např. R.Beerl et al. Enhanced hemicholinium binding and attenuated dendrite branching in cognitively impaired acetylcholinesterase-transgenic mice. J. Neurochem. 1997, 69, 2441-2451).

## B. Obhajoba

### **Dotazy k obhajobě**

- 1) Může diplomantka vysvětlit první větu abstraktu („Cholin slouží ve všech savcích buňkách ...jako donor acetylových skupin“)?
- 2) V diskuzi je uvedeno, že transgenní myši kmene APP<sup>swE</sup>/PS1dE9 staré 5-7 měsíců mají poškozený cholinergní neurotransmiterový systém v hipokampu a mozkové kůře (citace č. 153 a 154). Byl u těchto myší měřen také vysokoafinitní transport cholinu a byly nalezeny změny oproti stejně starým kontrolám? Existuje v tomto případě progresse změn s rostoucím věkem? V diplomové práci tento údaj chybí.
- 3) Na str. 27 je uvedeno, že se distribuce míst pro (3H)hemicholinium-3 zachovává v průběhu ontogenetického vývoje (citace 115). Toto však platí pouze pro postnatální vývoj, nikoliv však pro dřívější periody. Někteří autoři předpokládají, že během maturace dochází k přechodné expresi transportérů (předpokládají, že CHT1) také na necholinergních buňkách (vazebné místo (3H)hemicholinia-3 není považováno v nezralé tkáni za specifický marker cholinergního systému, viz. AM Kotas and AK Prince Develop. Brain Res. 35 (1987), 175-181 a Zahalka et al. Brain Res 601, 1993, 221-229). Rozlišení transportérů CTL1 a CHT1 pouze na základě vazby kompetitivního inhibitoru je však problematické. Mohla by diplomantka sdělit svůj osobní názor na tuto problematiku?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **JE** / **NENÍ** (zakroužkujte) podmínkou přijetí práce

### **C. Celkový návrh**

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO** / **NE**

Navrhovaná celková klasifikace: 1-

Datum vypracování posudku: 12. 5. 2010

Jméno a příjmení, podpis oponenta : ing. Zdena Křištofiková, PhD.