

Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Jan Cendelín

Vliv transplantace tkáně mozečku a fyzické aktivity na schopnost prostorové orientace u mutantních myší typu Lurcher

Posudek vychází z předložené disertační práce a autoreferátu.

Téma práce zahrnuje aspekty klinicky významné i teoretické důležité pro porozumění vývoje neurodegenerativních onemocnění i pro poznání obecných mechanismů vývoje nervového systému. Zabývá se možnostmi aktivně působit proti procesu probíhající modelové neurodegenerace u experimentálních zvířat. Tento nový přístup v oblasti základního výzkumu otvírá i další perspektivy v klinické medicíně.

Předložená disertace má klasickou formu a dělení kapitol. Skládá se ze 12 stránek úvodu, 10 stránek popisu použitých metod, 20 stránek výsledků a osm stran diskuse a závěrů. Je doplněna seznamem citované recentní literatury (178 položek). Nechybí ani český a anglický souhrn a přehledná tabulka použitých zkratk. V úvodu se autor věnuje jednak základním otázkám stavby a funkce mozečku, poruchám mozečkových funkcí a podrobně popisuje zvířecí modely pro studium poruch funkce mozečku, zvláště pak degenerativní poškození mozečku u mutantních myší typu Lurcher, na kterém je studie provedena. V další části úvodu se autor zabývá možnostmi neurotransplantace pro obnovu ztracených neuronálních populací. Aktivace neuroplastických mechanismů zvýšenou fyzickou aktivitou je dalším logickým krokem velmi přehledně napsaného úvodu. Pracovní hypotéza (východisko) je přesně formulována v pěti bodech a vede autora ke stanovení konkrétních cílů práce. Souhrnná diskuse je shrnujícím a kritickým přehledem publikovaných nálezů, která se ve svých závěrech hodnotí výsledky z hlediska pracovní hypotézy a cílů práce. Výsledky jsou dokumentovány pěti grafy, jedenácti tabulkami a deseti velmi dobrými mikrofotografiemi. Závěrečný přehled publikační činnosti autora ukazuje, že větší část výsledků dosavadní

vědecké práce autora již byla publikována (kromě řady jiných ve třech publikacích v časopisech s impakt faktorem, souhrnná hodnota 8,663) a tedy prošla přísným recenzním řízením. Práce je psána velmi dobrou češtinou, bez překlepů a jakýchkoliv nepřesností.

Autor vychází z unikátního modelu neurodegenerativního onemocnění, který je soustavně studován na jeho domácím pracovišti. Jeho přínosem je studium možností jak aktivně působit proti procesu probíhající modelové neurodegenerace u experimentálních zvířat. Rozvinul metody neurotransplantace směřující k obnově ztracených neuronálních populací. Studoval i možnost aktivace neuroplastických mechanismů zvýšenou fyzickou aktivitou zvířat. Tento přístup přinesl i velmi zajímavé a perspektivní výsledky když autor ukázal, že nucená fyzická aktivita vede u myši s neurodegenerativní poruchou k významnému zlepšení prostorové orientace. Velmi významný je i metodický přínos práce. Protože rozlišení mezi tkání dárce a příjemce je u transplantačních studií velmi obtížné, obvykle je nutné použít složitou imunohistochemickou analýzu. Jako mimořádný metodický vklad bych proto hodnotil použití embryonální tkáně nesoucí gen pro zelený fluoreskující protein ze stejného kmene myši, které umožnilo přesně identifikovat implantát, jeho neurony i prorůstání axonů do okolní nervové tkáně příjemce.

K práci nemám žádné formální ani věcné připomínky; mám pouze následující otázky:

1. Je možné identifikovat (např. s použitím konfokálního mikroskopu?) cíl vrůstajících axonů neuronů štěpu do nervové tkáně dárce?
2. Lze zanikající neurony u mutantních myši typu Lurcher selektivně prokázat histochemickými metodami (např. barvení pomocí FluoroJade)? Pak by mohl být efekt aktivace neuroplastických mechanismů zvýšenou fyzickou aktivitou zvířat přesněji studován a případně i kvantifikován.
3. Na pracovišti autora bylo prokázáno funkční poškození i jiných oblastí mozku u myši mutantního typu Lurcher (změny dlouhodobé potenciace v hippocampu). Projeví se důsledky aktivace neuroplastických mechanismů zvýšenou fyzickou aktivitou zvířat i v jiných oblastech mozku?

Závěr

Doktorská disertační práce „Vliv transplantace tkáně mozečku a fyzické aktivity na schopnost prostorové orientace u mutantních myší typu Lurcher“ MUDr. Jana Cendelína vymezené úkoly splnila. Její téma je vědecky aktuální a její výsledky mají pro biomedicínský výzkum obecnou platnost. Přesvědčivě dokládá disertantovu vědeckou erudici, schopnost cílevědomě sledovat logicky koncipovaný a pečlivě propracovaný výzkumný projekt a přináší nové poznatky. Protože předkládaná práce splňuje podmínky stanovené v kapitole VI, § 2 odst. 1 řádu postgraduálního doktorského studia biomedicíny a § 47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. doporučuji, aby po úspěšné obhajobě byl MUDr. Janu Cendelínovi udělen titul „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 14. května 2008

Prof. MUDr. Jaroslav Pěkorný, DrSc.

Fysiologický ústav 1. LF UK

Albertov 5, Praha 2