

Posudek dizertační práce Mgr. J. Ždychové Signalizace protein kinázy B a exprese cyklooxygenáz v časných fázích diabetické neuropatie

Dizertační práce Mgr. J. Ždychové se skládá ze 74 stranam vlastního textu a 3 příložených článků.

Celkově je práce zpracována pečlivě a přehledně. Z formálního hlediska nelze práci mnoho vytknout snad s výjimkou chronického problémů prakticky všech dizertačních prací – tedy kombinace klasického a progresivního psaní odborných termínů a užívání některých anglicizmů. Součástí práce jsou dále tři články – 2 originální (Kidney International – IF 4,9 a Experimental Biology and Medicine – IF 2) a 1 přehledný (Physiological Research IF 1,5). Překladatelka dizertace je první autorkou článků v Experimental Biology and Medicine a Physiological Research a první spoluautorkou článku v Kidney International.

Úvod je tvořen celkem 25 stranami textu. Zde je přehledně popsána patofyziologie DM 1. a 2. typu, základní aspekty DM neuropatie a modely pro studium DM. Další část je věnována biologii a funkcím Akt kinázy. Úvod je sepsán pečlivě a přehledně a dokazuje dobrou orientaci autorky ve studované problematice.

Cíle studie jsou jasně definovány. Vytknout lze autorce snad pouze chybění jasně formulované hypotézy v předchozím textu.

Metody jsou popsány jasně a srozumitelně. Nepochybně jde o metodiky kvalitní a moderní a odpovídající cílům studie.

Následují popisy jednotlivých studií – Renální aktivita Akt kinázy u Zuckerových potkanů, Renální aktivita Akt kinázy u potkanů se streptozotocinovým diabetem a Renální cyklooxygenáza u Zuckerových potkanů. Diskuse je pak psána u každého experimentu zvlášť. Rovněž tato část je napsána kvalitně a zejména diskuse u jednotlivých studií dokládají, že autorka prokázala schopnost zařadit svá originální zjištění do kontextu již publikovaných poznatků a adekvátně je diskutovat.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

1. Některé anglicizmy použité v práci trochu kazí jinak celkově velmi dobrý dojem z této dizertace. Například věta „ZDF demonstrovali progresivní nárůst exprese“ (autoreferát, str. 16, posl. Odstavec) by asi česky mohla být napsána podstatně lépe.
2. Ve statistických metodách autorka použila ANOVA s následným Scheffé testem. Zajímalo by měm, jaký byl důvod pro použití tohoto (podle mého soudu méně obvyklého) testu.
3. Autorka použila jako model DM 2. typu Zuckerova obézního potkana, což je jak známo model vyvolaný autozomálně recesivní mutací genu pro leptinový receptor. Lze tedy předpokládat, že tento model se bude vyznačovat extrémně zvýšenými hladinami leptinu a pravděpodobně úplným chyběním účinků leptinu. Nedomnívá se autorka, že chybění účinků leptinu mohlo některé fenotypické aspekty ovlivnit specificky a odlišně než by tomu bylo u modelů diabetu 2. typu vyvolaných například vysokotukovou dietou? Ledviny jsou podle některých publikací jedním z orgánů, kde leptin přímo působí. Má autorka nějaká data pokud jde o všechny experimenty s ZDF potkany také na jiném negenetickém modelu DM 2. typu nebo bylo něco případně na toto téma něco již publikováno u negetických modelů DM 2. typu?

4. Z diskuse u jednotlivých experimentů ne zcela jasně vyplývá jak zásadní je význam aktivity Akt kinázy při rozvoji jednotlivých metabolických odchylek. Považoval bych za vhodné ukázat při prezentaci schéma inzulinové signální kaskády, ze kterého by jasně vyplývalo jaké funkce plní Akt a mTOR u diabetes mellitus 1. a 2. typu a na jakých patofyziologických změnách v rámci DM nefropatie se může podílet.

Shrnutí: Z formálního i obsahového hlediska jde o zajímavou práci zabývající se důležitou problematikou s potenciální klinickou využitelností. Celkově považuji práci Mgr. Ždychové za kvalitní experimentální výzkum, který přispěl k získání nových poznatků potenciálně uplatnitelných ve výzkumu klinickém. Výsledky jsou nepochybně podloženy velkým množstvím práce, byly použity velmi kvalitní a moderní metody, úvod i diskuse dokazují dobrou orientaci autorky v uvedené problematice. Rovněž publikační výstupy jsou nadprůměrně kvalitní. Celkově dizertační práce Mgr. Jany Ždychové splňuje všechna stanovená kritéria a **doporučuji doktorskou dizertační práci k přijetí jako podklad pro udělení titulu PhD.**

V Praze 8.9.2008

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.