

Posudek na dizertační práci Mgr. Jany Ždychové

*Signalizace protein kinázy B a exprese cyklooxygenáz*

*V časných fázích diabetické nefropatie*

Téma předložené práce je velmi aktuální, neboť diabetická nefropatie je nyní ve většině zemí nejčastější příčinou chronického selhání ledvin a léčby náhradou funkce ledvin. Patogeneze vzniku diabetické neuropatie není zdaleka objasněna. Autorka studovala tuto problematiku z hlediska funkce jednoho ze signálních systémů (protein kinázy B čili Akt kinázy) a věnovala prvních 25 stran své práce shrnutí současných názorů na jeho funkci a možné působení v patogeneze tohoto postižení ledvin. Dále se věnovala expresi cyklooxygenáz v parenchymu ledvin. V úvodním přehledu dobře popsala současné vědomosti na tomto poli. Prezentované názory jsou podloženy velkým množstvím citací (více než 250), což je více než je v podobných pracích obvyklé. Většina citací je z významných časopisů. Z vlastní dílny uvádí autorka 3 citace, všechny v časopisech s vysokým kreditem.

Autorka si vytkla za cíl své disertační práce posoudit aktivitu této kinázy a jejích dvou efektorových proteinů mTOR („mammalian target of rapamycin“) a eNOS (endoteliální NO syntázy) u zvířecích modelů diabetes mellitus 1. a 2 typu. Dále sledovala také odpad prostanoidů do moči. Vybrala si tedy z velice rozmanité škály patogenetických mechanismů, podezříváných z účasti v patogeneze diabetické nefropatie, dvě významné možnosti.

Počet zvířat zhodnocených v jednotlivých experimentech je přiměřený, takže postavené otázky byly odpovězeny s přiměřenou spolehlivostí za použití správných statistických metod. Použité metody výzkumu jsou na výši. Většinou použila spolehlivých komerčních setů s uvedením výrobce.

Výsledky jsou prezentovány na 39 stranách přehledně, převážně ve formě snadno srozumitelných grafů a několika tabulek. Statistické zhodnocení výsledku je adekvátní. Diskuze k jednotlivých nálezům je většinou stručná, autorka odvozuje přiměřené závěry.

Práce je psána srozumitelně, zejména v autoreferátu je však více překlepů než je obvyklé.

Mám následující otázky:

- a) V práci se opakovaně mluví o „zhušťování“ basální membrány glomerulárních kapilár. Jaký je vztah mezi tímto zhušťováním a obvykle popisovaným ztluštěním bazálních membrán?
- b) Signální systémy jsou často spjaty vzájemnými vazbami a vzájemným ovlivňováním. Co je známo o dialogu („cross-talk“) mezi Akt a jinými sekundárními signálními systémy?
- c) Imunohistochemická lokalizace P-Ser473-Akt byla pozitivní v glomerulu a podocytech. Podocyty jsou však buňky glomerulu, Byla tato pozitivita ještě v dalších rezidentních či infiltrujících buňkách glomerulu?

Závěr: Předložená práce je zpracována pečlivě, odpovídá na otázky, které si autorka položila, metodicky je dobře zpracována a splňuje nároky na doktorandskou práci.

Poznatky uvedené v této práci byly zveřejněny ve dvou významných vědeckých časopisech (první a druhá autorka) a další dva rukopisy (první autorka) jsou v tisku.

Doporučuji, aby Mgr. Janě Ždychové byl přiznán titul PhD.