

OPONENTNÍ POSUDEK

Dizertační práce Mgr Hany Brožky „Narušená funkce hipokampu v modelu obsedantně-kompulsivní poruchy vyvolané quinpirolem“ shrnuje výsledky její vědecké práce ve Fyziologickém ústavu Akademie věd, kde pracovala pod vedením prof. Aleše Stuchlíka. Cílem práce bylo studium aktivity neuronů v CA1 oblasti hipokampu a kognitivní flexibility během stereotypního chování potkana vyvolaného senzitivací quinpirolem v otevřené nebo rotující aréně. Základem práce jsou 3 vyšlé publikace, ve kterých je Mgr Brožka 2x hlavní autorkou a 1x spoluautorkou. Navíc se autorka spolupodílela na dalších 10 publikacích a review, které přímo nesouvisí s tematikou disertační práce. Ta má 79 stran. V úvodu, který má 27 stran, autorka podrobně a čtivě popisuje příčiny vzniku obsedantně-kompulsivní poruchy (OCD), struktury a okruhy probíhající mezi kůrou, striatem, thalamem a kůrou (CSTC) a jejich patologické změny během OCD u pacientů. Dále se věnuje i zvířecím modelům a rozděluje typy modelů podle vhodnosti využití modelu ve studiu patologických změn tkáně, stereotypního chování nebo využití v hledání nové léčby. Na konci úvodu se autorka snaží vymezit mezery ve studiu OCD a vejít se do nich se svými cíli. Cíle práce jsou pak shrnuty do 5 jednotlivých bodů, ve kterých se autorka snaží i) charakterizovat stereotypní chování potkanů senzitivovaných quinpirolem (QNP) v otevřené aréně s vloženými předměty; ii) zjistit, jestli je stereotypní chování spojené se změnami exprese genu ARC v CA1 oblasti hipokampu; iii) studovat flexibilitu chování potkanů po podání QNP iv) farmaky zvrátit kognitivní deficit u QNP senzitivovaných potkanů a v) zjistit, jak podávaná farmaka ovlivní výkon v testu, který je na hipokampu nezávislý.

V kapitole metody jsou popsány všechny použité testy, včetně způsobů vyhodnocení a zpracování tkáně pro in situ hybridizaci. Z kapitoly vyplývá, že autorka kromě in situ hybridizace zvládla celou baterii behaviorálních testů, včetně jejich statistického hodnocení. Přesto se jeví práce svým zaměřením trochu jednostranná a zajímalo by mě, jestli se autorka seznámila i s jinými metodami, běžně používanými v neurovědách, jako je imunohistochemie, PCR, western blot atd.

Kapitola výsledky se skládá z 5 částí, které odpovídají vytyčeným cílům. V první části autorka potvrdila, že senzitivovaná zvířata navštěvují objekty a zóny s konsistentní preferencí a toto chování je doprovázeno poklesem Arc+ jader. V další části autorka prokázala, že potkani po aplikaci QNP vykazují větší chybovost v aktivním vyhýbání se sektoru rotující arény a významnou přechodnou chybovost v přeučení. Dále prokázala, že pouze kombinace podávaných farmak klomipraminu a risperidonu dokázala zvrátit deficit vyvolaný QNP

zatímco samotný klomipramin zhoršil počáteční učení i přeučení na rotující aréně. Poslední experiment, na hipokampu nezávislý, potvrdil roli i poruchu v hipokampu v QNP senzitivovaném modelu OCD. Po odborné stránce má práce dobrou úroveň, všechny vyšlé publikace, které jsou podkladem práce, jsou v impaktovaných časopisech a byly podrobeny recenznímu řízení. Součet IF těchto publikací je 9,484.

Po formální stránce je práce psaná v anglickém jazyce a je pečlivě připravená a doplněná obrázky. Překlepy se vyskytují zřídka (str 17. differneces, místo differences), v seznamu zkratk některé zkratky chybí (IEG, CSE, USE). V práci by měl být rovněž uvedený podíl autorky na jednotlivých publikacích.

K práci a do diskuze mám tyto otázky

1. Zajímalo by mě, jak dlouho přetrvává senzitivace QNP a zda-li opakované podání QNP vede k nějakým dalším změnám v hipokampu než jen k poklesu exprese Arc (například na úrovni počtu synapsí nebo změn excitačních nebo inhibičních, presynaptických nebo postsynaptických markerů), případně se projeví i v jiných strukturách.
2. Je během senzitivace QNP narušena neurogeneze v hipokampu?
3. Ovlivní podání klomipraminu a risperidonu pokles v expresi Arc, či působí úplně jiným mechanismem?

Závěrem lze shrnout, že Mgr Brožka v dizertační práci prokázala schopnost samostatné tvořivé práce, splnila vytyčené cíle práce, a proto doporučuji práci k obhajobě s cílem získání titulu PhD.

v Praze, 10.2.2020

Doc. RNDr. Pavla Jendelová, PhD.