

Posudek na dizertační práci Mgr. Martina Vodičky

**„Vliv stresu na regulaci a regeneraci glukokortikoidů u zviřecích modelů lišících se odpovědí osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny“**

Úvodem musím předeslat, že jsem již tuto práci oponoval v rámci interní obhajoby na Fyziologickém ústavu AVČR, proto se soustředím především na formální popis a na to, jak autor upravil text na základě interní obhajoby.

Předkládaná práce je psána v anglickém jazyce a má tzv. krátký formát, tj. je založena na již publikovaných článcích, kterých je v tomto případě šest (označené A-F). K nim je sepsán obecný úvod, krátký přehled použitých metodik, výpis nejdůležitějších výsledků a detailnější diskuze interpretující jednotlivé výsledky. Martin Vodička je prvním autorem u dvou z publikací a v jednom dalším případě má uvedeno sdílené prvoautorství. V jedné prvoautorské publikaci je navíc korespondujícím autorem a tato práce je v časopise s poměrně vysokým impakt faktorem (6,6).

Celá dizertační práce čítá 84 stran včetně seznamu literatury a najdeme v ní 7 obrázků, které vhodně doplňují text. Autor v úvodu zdařile pospojoval jak bližší tak i vzdálenější témata, která jsou předmětem jednotlivých publikací. Nejprve představuje obecnou koncepci stresu, přes níž se dostává k HPA ose a její negativní zpětné vazbě pomocí kortikosteronu. Dále se detailněji věnuje glukokortikoidovým receptorům, mechanismu účinku kortikosteronu a modulaci pomocí 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy. Následně se autor zaměřuje na experimentální možnosti, jak stres kontrolovaně zkoumat, včetně metod imobilizace či sociální porážky (social defeat). Představena je i strategie zkoumat stresové mechanismy porovnáním dvou kmenů potkanů, Lewis a Fischer 344, které mají odlišné vrozené predispozice ke stresové odpovědi. Druhou oblastí zmiňovanou v úvodu dizertace je vztah mezi mikrobiotou, HPA a mozkem. Opět je nejdříve představen obecný mechanismus a přechází se k experimentálnímu zkoumání. Jeho těžiště spočívá v porovnání bezmikrobních zvířat se zvířaty se stabilním mikrobiotickým osídlením, tedy specific-pathogen free. Následují cíle práce, které jsou sice vytyčeny dosti obecně, ale lze to akceptovat. Přehlednost práce zvyšuje nově doplněný stručný popis metodik a především výsledků, které jsou uvedeny podle jednotlivých cílů. Autor pak v diskuzi neanalyzuje cíle či nálezy zvlášť, ale snaží se spojit témata napříč jednotlivými publikacemi.

Autor u každé publikace uvádí svůj příspěvek, z čehož je patrné, že zvládl komplexní metodiku a za samotnou dizertační práci je jistě mnoho úsilí, o kterém si dovoluji tvrdit, že rozhodně stálo za to. Práce poskytla cenné informace o funkci obou isoform 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy v jednotlivých oblastech spojených s HPA osou a ukázala rozdíly v genové expresi mezi kmeny Lewis a Fischer 344. Stejně tak jsou hodnotné nálezy svědčící pro výraznou roli mikrobioty ve stresové odpovědi – ovlivněním steroidogeneze a metabolismu glukokortikoidů.

Závěrem lze říct, že předkládaná práce splnila vytyčené cíle, přinesla cenné poznatky o komplexních mechanismech stresu a je napsána na vysoké odborné úrovni. Proto ji vřele doporučuji k obhajobě s cílem udělení titulu Ph.D.

Na autora mám následující dotazy:

- Je známo, jestli jsou rozdíly v účinku 11 $\beta$ -HSD1 u samců a samic?
- V diskuzi se uvádí, že hyperreaktivita HPA osy u bezmikrobní myši platí pouze pro psychologické, nikoliv systémové stresory. Jaké mechanismy se při tom uplatňují?

V Praze dne 9.5.2021

RNDr. Jan Svoboda, Ph.D.