

Posudek na disertační práci Mgr. Martina VODIČKY

Název: Vliv stresu na regulaci a regeneraci glukokortikoidů u zvířecích modelů lišících se odpovědí osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny

Disertační práce Martina Vodičky shrnuje výsledky dvou projektů s podobnou tematikou. Zabývá se jednak studiem vlivu krátkodobého a chronického psychosociálního stresu na aktivitu HPA osy a metabolismus glukokortikoidů v mozku a na srovnání této stresové odpovědi u hyper, a hyporeaktivních kmenů potkana. Ve druhém projektu se zaměřuje na vliv mikrobioty ve formování stresové reakce s využitím bezmikrobních myší.

Práce je psaná velmi kvalitní angličtinou. Má přibližně 20 stránkový úvod, logicky členěný na dvě podkapitoly týkající se jednak obecně reaktivity HPA osy na stres a za druhé vazby mezi střevní mikrobiotou, procesy v mozku a HPA osou. Cíle práce jsou jasně vyjádřeny, stejně tak metodika je vysvětlena stručně a jasně. Výsledková část na dvou stranách spíše pouze odkazuje k podkladovým publikacím. To v principu nevadí, ale doplnění o klíčové grafy, alespoň v rozsahu uvedeném v autoreferátu by zjednodušilo orientaci čtenáře. Diskuse na 15 stranách ukončená závěrem bohatě stačí k dokreslení významu výsledků a jejich zasazení do kontextu současného poznání.

Podkladem doktorské práce je celkem šest publikací, z nichž dvě jsou dělené prvoautorské, a na třetí práci s nejvyšším IF (6.1) je Mgr. Vodička jak prvním tak korespondujícím autorem. V seznamu literatury je dalších osm publikací, na kterých se autor podílel, z nichž jedna je také prvoautorská, zabývá se podobnou problematikou a není součástí disertace nejspíš proto, že vyšla již po jejím zpracování. Z bohatého seznamu publikací je tak patrné odborné zacílení autora na problematiku psychosociálního stresu, i schopnost týmové spolupráce a profesionalita v metodických přístupech. O odborné vyzrálosti a široké erudici autora koneckonců svědčí i samotný text předkládané práce, který je promyšlený, napsaný skvělým jazykem a velmi čtivý.

Práce přináší řadu zcela nových poznatků, z nichž mě nejvíce zaujal obrovský efekt jaký má chronický stres na expresi *Hsd11b1* v lymfatických orgánech a na hladinu neuropeptidů v různých částech mozku. Vztah mezi mikrobiotou a neurodegenerativními chorobami či stresovou reakcí je poměrně moderní téma. Autor pracoval s extrémním modelem bezmikrobních myší. To je přístup nezbytný pro získání výchozích informací o vztahu mezi mikrobiotou a změnami v metabolismu glukokortikoidů či imunitním systémem indukovanými stresem, které budou jistě využité v další studii. Osobně mě velmi zaujal pokles exprese pro-, i anti-inflamatorních cytokinů ve střevě SPF myší v důsledku sociálního stresu a velmi inspirativní diskuse, která vztahuje sníženou expresi cytokinů ke stresem indukovanému potlačení imunitních odpovědí. Domnívám se, že korelace mezi expresí 11HSD1 a hladinou cytokinů, a dynamická změna tohoto vztahu v důsledku stresu modulovaná přítomností mikrobioty, je významný příspěvek k poznání mechanismu stresových reakcí organismu.

Závěr: předkládaná disertační práce je zdařilým souhrnem výsledků doktorského studia autora. Je postavena na velmi kvalitních publikacích a inspirativní diskuse práce svědčí o dobrém vhledu do studované problematiky a skvělém potenciálu autora pro vědeckou práci. Předkládanou disertační práci proto vřele doporučuji k obhajobě.

Na autora mám tyto otázky:

1) Tři z podkladových publikací pracují se stresovým paradigmatem resident-intruder. První publikace ukazuje expresní změny také u skupiny residentů nejen u intruderů. Z výsledků je zjevné, že v některých sledovaných parametrech (např. expresní hladina CYP7B1) reagují původci stresu citlivěji než stresovaní. Autor však tyto výsledky nijak nediskutuje a v dalších publikacích je skupina residentů zcela vynechaná ze srovnávacích analýz. Vynechávání skupiny residentů z hodnocení účinků tohoto stresového paradigmatu je v publikacích spíše obecný jev, avšak výsledky autora potvrzují i naše vlastní pozorování, že je to možná neoprávněné. Je možné na základě získaných dat vytvořit hypotézu, jaký psycho-fyziologický rozdíl může být mezi stresovou reakcí residentů a intruderů? Mohou se hypoteticky nějak lišit stresové reakce residentů hypo- a hyper-reaktivních kmenů potkana, případně myši?

2) Z diskuse prvních dvou kapitol jsem pochopila, že existuje představa negativní zpětné vazby v reakci na psychogenní stres mezi strukturami limbického systému a HPA osou. Lze tuto představu podloženou strukturně-specifickou indukcí *Hsd11b1* a neuropeptidů diskutovat v kontextu „U-shaped“ modelu kognitivního výkonu popsaného na stránce 15?

3) Je známo něco o regulaci exprese *Hsd11b1* ve strukturách mozku stresem v časně ontogenezi či v důsledku fyzického stresoru?

4) Existují nějaké rozdíly ve stresové nebo imunitní odpovědi mezi GF myšmi a modelem narušeného mikrobiomu antibiotiky?