

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci **Mgr. Ivany Kramárikové** (Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze) „**Úloha neuropeptidů při stresu a patofyziologii EAE**“

Předkládaná práce má adekvátní formu i obsah (114 stran s 15 grafy/obrázky vlastních výsledků a 127 citacemi k danému tématu ze světové odborné literatury). Práce psaná v českém jazyce je zpracována v souladu s používaným způsobem vědeckého díla, tj. v kapitolách: úvod, hypotézy a cíle práce, metody, výsledky, diskuse, závěry a seznam použité literatury. Součástí práce je přehled použitých zkratk a dosavadní publikační aktivita autorky.

Dizertační práce přináší originální výsledky experimentů v oblasti, jež je na straně jedné velmi aktuální, na straně druhé poměrně málo prostudovaná. Problematika výzkumu základních mechanismů stresu s jejich možnou modulací je vzhledem k rytmu dnešní doby a překotnému běhu společenských událostí velmi aktuální. Předložená práce pojednává o roli neuropeptidů při stresu a experimentálně navozené analogii roztroušené sklerózy (EAE), což je sice oproti stresu významně méně prevalentní patologický proces, nicméně i navzdory recentním pokrokům v léčbě stále nedostatečně optimálně terapeuticky řešitelný medicínský problém. Studované téma proto shledávám nejenom pouze jako velmi aktuální, ale i jako potenciálně velmi přínosné z teoretického i praktického hlediska.

Připomínky:

Po obsahové stránce postrádám seznam tabulek, obrázků a grafů.

Po stylistické i gramatické stránce nemám příliš co vytknout, až na ojediněle drobné překlepy – např.: str. 19: zdvojené slovo „cyklický cyklický“; str. 41: „slunečnému záření“ – lépe „slunečnímu“, opakovaně chybějící interpunkce před „...a proto“ (např. na str. 43); str. 48: „podložné sklíčko“, raději „podložní sklíčko“; str. 61: „systémy založeny“ raději „systémy založené“; str. 78: „galaninergních“ raději „galaninergních“ či str. 92: „...“, kterým aplikován stres“ raději „...“, kterým byl aplikován stres“. Nicméně se domnívám, že vzhledem k rozsahu díla se obdobným překlepům lze obecně jen obtížně vyhnout.

Po věcné stránce stran hodnocených parametrů i zvolené metodiky nemám výhrad. Pro analýzu dat byly zvoleny odpovídající statistické testy a výsledky jsou přehledně prezentovány formou obrázků či grafů s rozpětím dat a vyznačením statistické signifikance. Rozsah a hloubku diskuse považuji za adekvátní. Pouze u Obr. 18. by bylo vhodné uvést hodnotu signifikance „*“ ...jde o $p < 0,05$? Rovněž schází definice chybových úseček (S.E.M.?, tj. analogicky jako u předchozího grafu?).

Na straně 20, uvažujeme-li objev galaninu prof. Muttem r. 1983, pak jde *de facto* o čtyřicet, nikoliv „více než třicet“ (jakkoliv i toto je správně) let. Nota bene popsán byl dle některých zdrojů již r. 1978, objev byl publikován o několik let později...

Otázky:

1. Galanin, respektive galaninergní systém, je nepochybně zajímavým z pohledu fyziologie/patofyziologie procesů probíhajících na úrovni CNS, stres nevyjímaje. Jelikož dnes psychologové běžně rozlišují „*eustress*“ a „*dystress*“, zajímalo by mě, zda-li možný, a Vámi uváděný, vliv galaninu na stres či anxieta působí pouze na onen špatný stres, nebo

v opačném případě nelze vyloučit jeho vliv např. na horší adaptabilitu na nové životní podmínky?

2. V posledních letech je velmi žhavě diskutována problematika vitamínu D nikoliv pouze ve vztahu k homeostáze kalcia a fosforu, nýbrž i k celé řadě jiných onemocnění, mj. i roztroušené skleróze, což zmiňujete na str. 41. Předpokládá se i zde jím navozená modulace Vámi studovaných systémů nebo jsou zvažovány jiné mechanismy jeho možného přínosu?

3. Na str. 53 je při identifikaci proteinu pomocí protilátek voleno protilátek konjugovaných s křenuvou peroxidázou. Jsa nechemik/nemolekulární biolog mě zaujal původ enzymu. Jaké specifické vlastnosti má tato peroxidáza, aneb proč zrovna enzym z *Armoracia rusticana*?

4. Zkuste prosím alespoň stručně nastínit, zda-li modulace galaninergního systému má potenciál pro vývoj nových analgetik?

5. Na straně 98 uvádíte „Expres mRNA GalR1 byla snížena v míchách myší s EAE, což by mohlo představovat kompenzační mechanismus proti procesům zprostředkovaným galaninem, které mohou být škodlivé pro patofyziologii EAE“. Není takové tvrzení prosím poněkud v rozporu s tvrzením na str. 42, kde popisujete roli galaninu u RS ve smyslu, že vyšší hladiny galaninu jsou korelátem vyšší odolnosti vůči demyelinizaci?

6. Stres mnohdy vyvolá chuť na sladké a konzumace sladkého stres, alespoň krátkodobě, potlačí. Je znám mechanismus této skutečnosti?

Doktorandka prezentovala své výsledky průběžně na vědeckých konferencích doma i v zahraničí, což dokládají příslušná abstrakta zveřejněná ve sbornících nebo odborných časopisech. Své výsledky rovněž prezentovala na tuzemských konferencích formou posterových sdělení.

Toto, spolu s původními pracemi publikovanými v impaktovaných časopisech svědčí o tom, že si doktorandka osvojila metody vědecké práce a také přístupy, jak vlastní výsledky prezentovat v konfrontaci s výsledky jiných autorů ve světle jejich dalšího perspektivního medicínského využití.

Doporučuji proto, aby disertační práce Mgr. Ivany Kramárikové byla po její veřejné obhajobě přijata jako doklad úspěšného doktorského studia v oboru Lékařská farmakologie a aby jí byl podle § 47 platného Zákona o vysokých školách (111/98 Sb.) udělen titul Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph. D.

v Praze dne 20. března 2022

