

Oponentní posudek disertační práce**Autor: Mgr. Dominika Radostová****Název práce:** Jednorázová asociační úloha jako základní biologický model epizodické paměti**Studijní obor:** Neurovědy**Školitel:** prof. RNDr. Aleš Stuchlík, PhD., DSc.**Oponent:** Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Dizertační práce Mgr. D. Radostové si klade za cíl vyvinout novou behaviorální úlohu na testování jednorázového asociativního učení, objasnit vliv nových neuronů v hipokampu ve flexibilitu chování a zjistit vliv hypertenze na míru neurogeneze v hipokampu. Práce je rozdělena na teoretickou a experimentální část.

V oddílech **teoretické části** autorka přibližuje problematiku fyziologie paměti se zvláštním zřetelem na dále studovaná témata (nové možnosti testování epizodické paměti u laboratorního potkana, otevřené otázky neurogeneze a vztah mezi hypertenzí a změnami epizodické paměti).

Navazující **praktická část** práce si pak stanovila celkem tři odvozené cíle: 1) vyvinout asociační úlohu epizodické paměti pro laboratorní potkany, 2) hodnotit roli nově dozrávajících neuronů v DG potkanů na učení a přeučování v behaviorální úloze AAPA na Kolotočovém bludišti, a 3) experimentálně objasnit vztah arteriální hypertenze k hipokampální neurogenezi v dospělosti. Za použití dvou animálních modelů hypertenze byl sledován počet nově dozrávajících neuronů v gyru dentatu hipokampu.

Ad cíl 1) autorka s kol. stanovili testovací design úlohy a verifikovali finální protokol pro testování asociace časově blízkých oddělených stimulů. Cíl č. 1 byl splněn verifikací úlohy OTTER s výhledem dalšího experimentálního využití ve výzkumu epizodické paměti.

Ad cíl 2) V experimentu věnovanému roli neurogeneze v *gyrus dentatus* u dospělých potkanů na učení a flexibilní přeučování hodnotila autorka vliv temozolomidu na úlohu aktivního vyhýbání se místu (AAPA). Zásadním a překvapivým zjištěním bylo pozorování, že zablokování neurogeneze zvířat temozolomidem vede v AAPA testu ke zlepšení přeučování již dříve osvojeného chování, tedy flexibility. Rovněž samotné učení aktivního vyhýbání nebylo blokádou neurogeneze ovlivněno. Výsledky tedy poukazují na to, že zablokování neurogeneze u dospělých potkanů může zlepšit kognitivní flexibilitu.

Ad cíl 3) Za použití dvou animálních modelů hypertenze byl sledován počet nově dozrávajících neuronů v gyru dentatu hipokampu. Výsledky ukázaly, že hypertenze ani v jedné z použitých modelů nemá vliv na míru neurogeneze v dospělosti.

Zhodnocení práce:

V rámci zhodnocení práce se oponent vyjadřuje k otázkám:

- a) aktuálnost tématu
- b) splnění cíle disertační práce
- c) metodika zpracování
- d) výsledky disertace s uvedením, jaké nové poznatky práce přinesla
- e) význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy
- f) připomínky a dotazy na disertanta
- g) vyjádření, zda lze práci doporučit k obhajobě

a) aktuálnost tématu: Tématiku práce považuji za vysoce aktuální, a to nejen pro porozumění fyziologie paměti, ale také s ohledem na potenciální klinickou relevanci.

b) splnění cíle disertační práce: Autorka přispívá k současnému stavu znalostí a cíle považuji za splněné.

c) metodika zpracování: Metodika zpracování tématu vychází z široké palety přístupů, disciplín a myšlenkových rámců, které autorka využívá na vysoké úrovni.

d) výsledky disertace s uvedením, jaké nové poznatky práce přinesla: Výsledky práce autorky i) přinesly a ověřily inovativní design úlohy epizodické paměti, ii) ukázaly, že zablokování neurogeneze zvířat může zlepšit kognitivní flexibilitu a iii) potvrdily, že hypertenze ani v jednom z použitých modelů nemá vliv na míru adultní neurogeneze. Celkově práce představila nové možnosti výzkumu epizodické paměti a poukázala na roli neurogeneze na flexibilitu chování.

e) význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy: Autorka rozšířila poznatky významného výzkumného týmu, zavedla nové metodiky hodnocení epizodické paměti, přispěla k rozvoji poznání fyziologie paměti jako takové. Výsledky jsou významné i s ohledem na prevenci a terapii mnesticých poruch.

f) připomínky a dotazy na dizertantku.

- 1) V oddíle „1.1.2 Neuronální substráty epizodické paměti u lidí“ autorka shrnuje regiony, které se podílejí na epizodické paměti u lidí. V této souvislosti si oponent dovoluje autorku požádat o stručné shrnutí funkčních interakcí (konektivity) uvedených oblastí (hipokampus, amygdala a diencefalon) a krátké shrnutí metod, které se pro hodnocení konektivity u člověka využívají.
- 2) V oddíle „1.2.3.2.1“ autorka zmiňuje teorie věnované roli nově dozrávajících neuronů při formování časového okna pro integraci vzorců aktivity. Oponent si dovoluje položit otázku, zda je tento mechanismus zvažován také při vysvětlení subjektivního prožitku plynutí času, případně jeho parcelace do diskrétních okamžiků, event. o jaké časové škále by v tomto případě bylo možné uvažovat?
- 3) Ve studii věnované cíli 3 byl použit ACE inhibitor kaptopril s tím, že autorka v diskuzi uvádí, že „V dřívějších studiích různé metody blokování angiotenzinového systému adultní neurogeneze podpořilo (Ping et al., 2014), ať už prostřednictvím inhibitorů ACE (Jenrow et al., 2010) nebo například fyzickou aktivitou (Mukuda et al., 2014)“. Oponent si dovoluje požádat o vysvětlení,

jak se v modelech hypertenzního potkana rozlišován efekt antihypertenziva od vlivu vlastního poklesu TK? Současně s ohledem na význam a možné dopady práce prosím a přehled vlivu jednotlivých skupin antidepressiv na synaptickou plasticitu a neurogeneze, případně nastínění dalšího výzkumného směřování v této oblasti.

- 4) S ohledem na zajímavý nález, že zablokování adultní neurogeneze u potkanů může zlepšit kognitivní flexibilitu, se dovoluje oponent dotázat na potenciální klinický význam tohoto nálezu (za předpokladu, že bude replikován).

g) vyjádření, zda lze práci doporučit k obhajobě:

Práci Mgr. Dominiky Radostové si dovoluji doporučit k obhajovacímu řízení u oborové komise doktorandské disertace dle § 47 VŠ zákona 111/98Sb. Během řízení doktorandské disertace by měly být objasněny a diskutovány otázky uvedené pod bodem f).

Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

V Praze 1. 12. 2023