

Posudek na disertační práci Mgr. Petry Honzlové

Název: Úloha interakce cirkadiánního a imunitního systému při rozvoji obesity a diabetu 2. typu

Předložená disertační práce Mgr. Petry Honzlové se zabývá vzájemnou interakcí mezi cirkadiánními hodinami, metabolismem a imunitním systémem. Je založena na třech tématicky propojených projektech a klade si za cíle 1) popsat vliv časově omezeného příjmu potravy na cirkadiánní hodiny a funkci endokrinního a exokrinního pankreatu, 2) popsat aspekty metabolické regulace cirkadiánních hodin v různých polarizovaných makrofázích a 3) prozkoumat vztah mezi polarizovanými mikroglíemi a centrálními cirkadiánními hodinami.

Práce je psána v anglickém jazyce, srozumitelně, celkově je po jazykové stránce na velmi vysoké úrovni. Formálně je rozdělena do několika kapitol. Po obecném úvodu následuje literární přehled, který na 35 stranách shrnuje dosavadní znalosti o centrálních cirkadiánních hodinách, vztahu cirkadiánních hodin k metabolismu se zaměřením na pankreas, metabolické a cirkadiánní regulátory imunitního systému a vztah cirkadiánních hodin, imunity a metabolismu ve zdraví a nemoci. Tento úvod pěkně zasazuje do kontextu cíle, které jsou jasně definovány. Metody jsou popsány jasně a důsledně. U prvního projektu je jako primární modelový organismus použit potkan, druhé dva projekty jsou zaměřeny na *in vitro* kultury a *ex vivo* tkáňové explantáty. K získání výsledků byla využita celá řada metod a z tohoto hlediska považují práci za robustní. Výsledková část je rozdělena podle tří projektů a přináší celou řadu zajímavých výsledků. Jedním z výsledků, který bych rád zdůraznil je rozdíl v expresi hodinových genů mezi exokrinní částí pankreatu, kde časově omezený přístup k potravě (RF) vedl k změně fáze, a langerhansovými ostrůvky, kde RF mělo za následek vymizení rytmicity. Další zajímavý a dle mého názoru důležitý výsledek je desynchronizace kortikosteronu a inzulínu následkem RF. Za velmi pozoruhodný považují také výsledek ukazující vliv mikroglíí na amplitudu SCN *in vitro*. Výsledky jsou následně diskutovány ve vztahu k relevantní literatuře a tvoří ucelený příspěvek k celkovému poznání.

Závěrem lze konstatovat, že práce Mgr. Petry Honzlové splnila vytyčené cíle, přinesla obohacení oboru o nové výsledky a je napsána na vysoké jazykové úrovni. Kvalitu práce dokládá fakt, že prezentované výsledky byly publikovány ve třech prvoautorských publikacích v impaktovaných časopisech, a u dvou z nich je autorka zároveň i korespondující autor. Proto práci vřele doporučuji k obhajobě.

Na autorku mám následující otázky:

- 1) V práci popisujete časovou desynchronizaci inzulínu a kortikosteronu. Je známo, že jedním z účinků kortikosteronu je inzulínová rezistence, která je také pozorována u diabetu druhého typu. Uvažovali jste také o měření glukózy u pokusů s RF, případně testech zaměřených přímo na inzulínovou resistenci?

- 2) Dalo by se na základě zjištěných dat a výpočetních modelů doporučit ideální rozložení stravy během dne pro lidi pracující na směny, tak aby dopady narušení cirkadiánního systému na metabolismus byly co nejnižší?
- 3) V práci ukazujete vliv polarizace mikroglíí na jejich molekulární cirkadiánní hodiny i vliv polarizovaných M2 mikroglíí na centrální hodiny v SCN *in vitro*. Máte nějakou teorii, proč je pro organismus fyziologicky nebo evolučně výhodné, když imunitní buňky mohou ovlivňovat centrální hodiny?

V Praze dne 6.6.2024

Mgr. Martin Vodička, Ph.D.