

OPONENTNÍ POSUDEK

Disertační práce Ing. Lukáše Rambouska "Biologický význam neuroaktivních steroidů v animálních modelech onemocnění mozku" shrnuje výsledky jeho vědecké práce v Oddělení neurofyziologie paměti Fyziologického ústavu AVČR, v.v.i.

Práce, napsaná na 97 stranách, shrnuje výsledky autora publikované ve 2 impaktovaných publikacích (souhrnný IF=8,35) z celkového počtu 9 impaktovaných prací. Anglicky psaná disertační práce je přehledně členěna na oddíly "Úvod" (24 stran), "Cíle práce a hypotézy" (1 strana), "Metody" (11 stran), "Výsledky" (23 stran), "Diskuze" (6 stran), „Závěry“ (1 strana), "Seznam použité literatury" (17 stran), "Seznam publikací autora" (2 strany). Práce mimo uvedené kapitoly zahrnuje i kapitoly „Abstrakt“ v českém a anglickém jazyce, "Obsah" a "Seznam zkratek". K práci bohužel nebyly přiloženy kopie publikací autora, ze kterých při psaní disertační práce vycházel.

Disertační práce je napsaná s minimem pravopisních a gramatických chyb, má logické členění a je srozumitelná i pro neodborníky v daném oboru. Kapitola "Úvod" obsahuje základní údaje o neurosteroidech, jejich struktuře, biosyntéze a metabolizmu, o mechanizmu jejich účinku, a o jejich fyziologickém a patofyziologickém významu. Kapitola dále obsahuje údaje o neuroaktivních steroidech, tj. o steroidních látkách, které se sice v organizmu nevyskytují, jsou však schopny napodobit účinky přirozeně se vyskytujících neurosteroidů. Autor popsal jejich terapeutický potenciál, dále se zaměřil na pregnanolon glutamat, jeho farmakokinetiku a farmakodynamiku. Ve stejné kapitole autor rovněž popsal metody behaviorální fenotypizace, dále pak animální model schizofrenie a model hipokampálního excitotoxického poškození, vyvolaného účinkem NMDA. Domnívám se však, že oddíly disertační práce popisující tyto uvedené metody by mely být spíše zahrnuty do kapitoly „Metody“, k tomuto účelu vyhrazené. Kapitola „Cíle práce a hypotéza“ obsahuje základní hypotézu disertační práce a 4 otázky, které si autor položil a které tvoří 4 experimentální okruhy vlastní disertační práce. Kapitola „Metody“ je rozdělena na 4 části, které již blíže specifikují metody použité v každém experimentálním směru, včetně behaviorálních a imunohistochemických metod, densitometrie a zhotovení lézi hipokampální nervové tkáně pomocí NMDA. Domnívám se, že zvolená struktura není moc přehledná, neboť se popis některých metod u jednotlivých experimentů do jisté míry opakuje. Kapitola „Výsledky“ již obsahuje výsledky autora doprovázené grafy z behaviorálních pokusů a grafy a obrázky dokumentující imunohistochemickou analýzu nervové tkáně. Kapitola „Diskuse“ je rozdělena na 4 části a obsahuje 4 oddělené diskuze ke zvoleným experimentálním okruhům. Kapitola „Závěry“ shrnuje získané výsledky a obsahuje předpoklad, že neuroaktivní steroid $3\alpha5\beta$ -Pregnanolon glutamat, který při použitých koncentracích nemá vedlejší psychotomimetické účinky, by mohl být v budoucnu v klinické praxi použit jako neuroprotektivní látka. Kapitola "Seznam použité literatury" obsahuje celkem 228 citací, což se jeví poněkud mnoho ve vztahu k celkovému objemu disertační práce.

Vzhledem k tomu, že výsledky autora, které tvoří obsahovou náplň disertační práce, byly publikovány v impaktovaných časopisech, je pouze možné konstatovat, že jak aktuálnost řešeného zvoleného tématu, tak i použité metody a postupy a zvláště získané výsledky jsou na vysoké úrovni. Není pochyb, že výsledky získané v průběhu experimentální práce autora v budoucnu najdou své uplatnění v klinické praxi.

Otázky k autorovi disertační práce:

1. Z celé disertační práce vzniká dojem, že neurosteroidy působí pouze na neuronech. V řadě studií však bylo prokázáno, že neurosteroidy rovněž působí i na gliových buňkách, které jsou nejrozšířenějšími buněčnými elementy v CNS, např.:

Chvátal A, Kettenmann H. (1991) Effect of steroids on γ -aminobutyrate-induced currents in cultured rat astrocytes, Pflügers Arch., 419:263-266.

Jung-Testas I, Do Thi A, Koenig H, Désarnaud F, Shazand K, Schumacher M, Baulieu EE. (1999) Progesterone as a neurosteroid: synthesis and actions in rat glial cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 69(1-6):97-107.

Faroni A, Magnaghi V. (2011) The neurosteroid allopregnanolone modulates specific functions in central and peripheral glial cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2:103.

Do jaké míry je efekt neurosteroidních látek pozorovaných autorem způsoben přímým působením na neurony a jak mohou být získané výsledky ovlivněny působením neurosteroidů na gliové buňky?

2. V čem spočívá konkrétní příspěvek autora práce při řešení jednotlivých experimentálních otázek?

Závěrem lze shrnout, že předkládaná disertační práce prokázala předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji proto udělit Ing. Lukáši Rambouskovi titul "Ph.D."

V Praze dne 8.6.2015

Doc. RNDr. Alexandr Chvátal, DrSc.