

Posudek oponenta na diplomovou práci Bc. Jany Puskarčíkové

Diplomová práce Jany Puskarčíkové nazvaná "**Interakce serotoninových 1A receptorů s N-methyl-D-aspartátovým receptorem: Význam v léčbě a patofyziologii schizofrenie**" se zabývá tématem interakce obou typů receptorů jak na molekulární úrovni, tak na systémové úrovni chování. Práce se zaměřuje jak na ovlivnění změn NMDA receptorů prostřednictvím systémové aplikace seronerálních 1A agonistů 8-OH-DPAT a tandospironu, tak na interakci těchto agonistů s podáním non-kompetitivního antagonisty NMDA receptoru, experimentálního psychotomimetika dizocilpinu MK-801. Kromě změn v expresi podjednotek NMDA receptorů v hipokampu a čelním laloku práce obsahuje i behaviorální data, účinky obou zmíněných agonistů byly otestovány v prepulzní inhibici úlekové reakce, strachově-indukované ultrazvukové vokalizaci a testu rozpoznávání nového objektu (NORT).

Autorka našla vícesměrné změny a jednoznačně ukazuje na interakci obou receptorů po systémovém podání ligandů, což má velký význam z hlediska jak základního výzkumu tohoto animálního modelu, tak z hlediska hledání nových způsobů léčby. Podání agonistů ovlivnilo expresi některých podjednotek ve frontálním kortexu (kde byla spíše patrná tendence ke snížení) a také v hipokampu (kde bylo pozorováno zvýšení). U obou substancí byl pozorován také efekt na ultrazvukové vokalizace, který by mohla naznačovat anxiolytické působení (autorka správně v kontextu uvádí, že parciální 5-HT1A agonisté tandospiron a buspiron někdy jsou indikováni v léčbě GAD). U tandospironu také práce popisuje zlepšení rozpoznávací paměti.

Práce samotná čítá lehce přes sto stran. Otvírá ji literární úvod, který autorka po mém soudu pojala velmi dobře; má 42 stran a je velmi čtivě pojat a kromě schizofrenního onemocnění čtenář seznámí s humánními a animálními modely schizofrenie podobného chování, s validitami modelů, představen je rovněž NMDA receptor a látky účinné jako antipsychotika první a druhé generace včetně jejich mechanismu působení. Po úvodu následuje formulace cílů práce, které jsou adekvátní a jejich formulace je v pořádku. Další, metodická kapitola obsahuje seznam chemikálií, popis procedur se zvířaty, aplikace látek, design testů, imunoblottingu, a analýzy dat. U metodické kapitoly by pomohl detailnější popis jednotlivých parametrů a jejich vysvětlení. Např. u testu NORT byl hodnocen počet kontaktů či celkové trvání? Podobně, u metody ultrazvukové vokalizace nejsou parametry přístroje a délka a frekvence měřených vokalizací popsány příliš srozumitelně. Popis biochemických a farmakologických procedur je však po mém soudu velmi kvalitní. Výsledky představují získaná data a jsou doplněny grafy. Diskuze je rozdělena do sekcí věnovaným jednotlivým podproblémům a autorka se v ní zamýšlí nad získanými daty v kontextu odborné literatury, často velmi recentních a aktuálních prací. Práci uzavírá závěr a seznam literatury, která čítá 308 položek a primární publikaci tvoří jejich valnou většinu.

Obsahová stránka práce je na velmi vysoké úrovni a drobné formální nedostatky jsou velmi nečetné a nijak nesnižují kvalitu práce, o které svědčí i přiložená recenzovaná publikace v kvalitním českém odborném časopise, ocenění posteru autorky a také prezentace výsledků na Světovém kongresu biologické psychiatrie. Jedná se o studii v pravém slova smyslu multidisciplinární, která obsahuje jak data molekulární, tak behaviorální a kromě toho testuje možné antipsychotické působení 5-HT1A agonistů. Přes svůj rozsah je práce tématicky kompaktní, testuje přímočarě hypotézy a kvalitně diskutuje výsledky. Svědčí také o velkém množství experimentální práce autorky a solidní práci s literaturou. Diplomovou práci Jany Puskarčíkové proto doporučuji k úspěšné obhajobě a k ohodnocení známkou *výborně*.

RNDr. Aleš Stuchlík
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Otázka do diskuze:

Autorka našla po aplikaci 5-HT1A agonistů snížení podjednotky NMDAr v čelním laloku, avšak zvýšení v hipokampu. To naznačuje ovlivnění fronto-hipokampální konektivity. Jak se daly tyto rozdílné účinky vysvětlit? Do jaké míry by se mohlo v čelním laloku jednat o následek ovlivnění vzruchové aktivity inhibičních interneuronů následkem aplikace 5-HT1A agonistů? (viz např. De Almeida a Mengot, 2008, *J. Neurochem.*).