



Praha 23. 5. 2022

Oponentní posudek na disertační PhD. práci Mgr. Anny Kroupové

Předložená disertační práce Mgr. Anny Kroupové byla vypracována na 3. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy pod vedením prof. Romany Šlamberové a je nazvána „Drogová závislost a perinatální stres“. Tento posudek jsem zpracoval pro potřeby obhajoby v OR Fyziologie a patofyziologie člověka. Posudek jsem zpracoval na základě svých znalostí a expertízy a nejsem ve střetu zájmů, ani ve smyslu zainteresovanosti na obhajobě této práce.

Z hlediska volby tématu je práce vysoce aktuální, jedná se o velmi studované téma současné fyziologie a patofyziologie a práce přináší nové pohledy na studovanou problematiku, zejména téma vlivu stimulačních drog a stresu v těhotenství a časně postnatálním období s využitím zvířecích modelů.

Nejprve se vyjádřím k odborné úrovni disertace. Práce se zaměřila na důležité výzkumné téma a studovala vliv prenatální expozice stresu a metamfetaminu na různé domény chování u laboratorního potkana. Dále stanovila plazmatické hladiny oxytocinu u těchto modelů. Práce je velmi významná i translačním přínosem, protože se věnovala tématu vysoce klinicky i lidsky závažnému, a její výsledky by tak mohly být potenciálně přetaveny v klinická doporučení jak v adiktologii, tak ve stresové medicíně a jejich interakcích. Práce je do jisté míry multidisciplinární, protože využila techniky neurofarmakologie, studia chování a také stanovení oxytocinu ve studovaných modelech. Práce poukazuje na vliv jak prenatální, tak postnatální expozice metamfetaminu a stresu na chování se subtilními odlišnostmi v případě různých manipulací.

Práce prokazuje, že autorka musela teoreticky a prakticky zvládnout řadu metodik. V této souvislosti je namístež ocenit řadu publikací, které jsou součástí disertace a všechny jsou uchazečky prvoautorské. Přesto, že její klíčová role při tvorbě těchto prací je díky prvoautorství zřejmá, byl bych ocenil úvodní přehledné vydefinování konkrétních podílů autorky na jednotlivých publikacích, tedy jaké experimenty v dané studii sama provedla. Celkově je disertační práce postavena na 6 recenzovaných pracích v solidních časopisech, jako např. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (IF = 3,558; 2 práce), *Frontiers in Physiology* (IF= 4,556; 1 práce), *Behavioural Processes* (IF = 1,777; 1 práce), a *supplementa Physiological Research* (IF = 1,881; 2 práce). Aktuální souhrnný IF těchto prací je 17, 211. Autorka dále vydala přehledový článek v recenzovaném neimpaktovaném časopise *Československá fyziologie*.

I po formální stránce hodnotím práci jako velmi solidní. Je psána dobrou češtinou, s minimem překlepů a velmi malým množstvím chyb, a je doplněná vhodně zvolenými obrázky, v některých případech převzatými z literatury a následně upravenými. Zdroje jsou

však správně ocitovány. Literární úvod disertace čítá 24 stran a přehledně uvádí čtenáře do studované problematiky. Hypotéz práce je šesti a zahrnují řadu výzkumných cílů. Jak hypotézy, tak cíle, jsou přehledně uvedeny v návaznosti na literární přehled a logicky z něj vycházejí. Experimentální části, tedy metody a výsledky, obsahují detailní popis učiněných nálezů a jsou opatřeny řadou grafů. Diskuse čítá 25 stránek, je velmi detailní a drží se ustálené formy diskuse v odborné práci, tedy uvedení vlastních nálezů do souvislosti s výsledky jiných laboratoří a jejich kritické zhodnocení. Následně je formulován závěr práce, shrnující přehled původních poznatků v ní získaných. Seznam literatury obsahuje přes 250 citací převážně původních prací, často velmi recentních, které jsou zvoleny adekvátně k tématu práce. Práci uzavírá seznam publikací a konferenčních prezentací autorky a přiložené reprinty publikací. Práce obsahuje řadu zkratk, které jsou při jejich prvním použití vysvětleny, a je uveden jejich přehledný seznam v úvodu práce.

K disertaci mám následující otázky a komentář:

Otázky:

1. Co autorka subjektivně sama vnímá jako nejvýznamnější a nejoriginálnější objev, který se jí v práci podařilo učinit?
2. Pokud jsem správně pochopil techniku postnatálního stresování, existuje jistý rozdíl v povaze stresorů u separace mlád'at of matky a plavání kojících matek ve studené vodě. Zatímco separace přímo stresuje nejen matku, ale i mlád'ata, plavání matek zatěžuje fyzicky matku a na mlád'ata se potom stresová reakce může přenést sociálně, prostřednictvím změn v péči matky. Může autorka diskutovat, do jaké míry se tento rozdíl na výsledcích mohl projevit?
3. V testu paměti, tedy poslední fázi testování v EPM, se potkani opět učili ostrůvek v bazénu hledat, a šlo tedy primárně o retrénink – jako test retence paměťové stopy se klasicky používá probe test s prostorovými parametry, protože se pokládá za citlivější. Do jaké míry tedy výsledky v „testu paměti“ mohlo ovlivnit opětovné učení, jemuž byla zvířata 12. den vystavena?
4. Kam se bude ubírat podle uchazečky tento obor v budoucnu, a v jakém časovém horizontu by mohly být nálezy v práci uplatněny v prevenci a klinické praxi?

Komentář:

1. Podle popisu metodiky v kapitole 4.7.7.2. byl v Morrisově vodním bludišti 8. den použit probe test, kdy byl ostrůvek z bazénku vyňat, a měřenými parametry byly pak uplavané vzdálenost a rychlost plavání (a navíc hodnocení strategií thigmotaxe a skenování). Pro zjištění, zda si polohu ostrůvku z předešlého tréninku potkan pamatuje, se však zpravidla měří poměr času či dráhy strávené v cílovém kvadrantu, kde se předtím ostrůvek nacházel, vzhledem k ostatním kvadrantům, případně počet překročení místa předchozí polohy ostrůvku. Celková uplavaná vzdálenost a rychlost plavání nejsou prostorově specifické v případě volného plavání. Jako částečná informace o síle paměťové stopy může posloužit hodnocení strategií, ale rychlost a vzdálenost jsou v případě probe testu parametry primárně lokomoční a mohly tedy primárně odrážet behaviorální hyperaktivitu.

Závěrem lze vzhledem ke zmíněnému hodnocení uvést, že práce splňuje kritéria pro disertační práce předložené na Univerzitě Karlově v OR Fyziologie a patofyziologie člověka. Přináší nové a původní poznatky, které posouvají poznání v oblasti neurobiologie působení návykový látek a stresu v graviditě a kritických periodách vývoje jedince a jejich vlivu na chování a některé hormonální mechanismy. Práce posouvá poznání v dané oblasti a celkově byly přes svoji nedávnost publikace z disertace citovány více než 40x. Proto doporučuji Oborové radě obhajobu této práce a po jejím úspěšném absolvování uchazečkou udělení titulu PhD.

Prof. RNDr. Aleš Stuchlík, PhD, DSc.

Fyziologický ústav AV ČR, Vídeňská 1083, 142 20, Praha 4.