Oponentský posudek disertační práce Mgr. Kristýny Matějů. na téma „Vývoj světelné synchronizace cirkadiánního systému potkana v časné postnatální ontogenezi“

Disertační práce Mgr. Kristýny Matějů shrnuje výsledky vědecké experimentální práce dosažené v rámci PhD. studia, které se týkají vývoje světelné synchronizace cirkadiánního systému potkana v časné postnatální ontogenezi. Autorka předkládá disertační práci, jejíž dílčí výsledky byly dosaženy za spoluúčasti grantových projektů Grantové Agentury ČR, výzkumných záměrů i mezinárodní spolupráce v rámci 6. RP EU.

Disertační práce Mgr. Matějů obsahuje 57 stran textu, ve kterém autorka po stručném úvodu uvádí cíl práce, metodické přístupy a výsledky své práce se závěrečným shrnutím, následují literární citace použité v textové části. Součástí disertační práce je i seznam publikací autorky a vysvětlení v textu použitých zkratek. Přílohu tvoří 7 prací uveřejněných v IF časopisech a 1 do tisku připravená práce, které shrnují nejdůležitější dosažené výsledky.

Disertační práce je velmi pečlivě a kvalitně zpracována. Obecný úvod se týká cirkadiánního systému savců, jeho funkce a vývoje. Autorka se v něm zabývá strukturální i funkční podstatou cirkadiánního systému, molekulárními mechanismy, které se uplatňují při vzniku cirkadiánních rytmů, vysvětluje úlohou sítnice v cirkadiánním sytému i molekulární podstatu světelné synchronizace. Hlavní důraz je kladen na vývoj cirkadiánního systému, zejména s ohledem na synchronizaci světlem během ontogeneze a na synchronizaci mateřskými nesvětelnými podněty.

Cíle práce jsou zaměřeny na 2 základní tematické okruhy

1. Vývoj cirkadiánních hodin a synchronizační vliv matky v prenatálním a časném postnatálním období
2. Vývoj citlivosti cirkadiánního systému ke světelným podnětům.

K experimentům byla použita mláďata a dospělí potkani albinotického kmene Wistar, schéma pokusů bylo zaměřeno na (1) studium vlivu mateřské synchronizace, (2) okamžitý vliv světla na SCN a sítnici během časné a postnatální ontogeneze a na (3) vliv délky dne (fotoperiody) na profily v expresi hodinových genů SCN vyvíjejícího se potkana. Exprese hodinových genů v SCN byla stanovena pomocí in situ hybridizace s radioaktivně značenou RNA sondou s následnou autoradiografií. Pohybová aktivit pokusných zvířat byla snímána detektory infračerveného záření a analyzována specielním softwarovým programem.

Hlavní část disertační práce tvoří výsledky a diskuse, která je členěna do 2 základních kapitol. Podkladem kapitoly o vývoji cirkadiánních hodin a synchronizačním vlivu matky

v prenatálním a časném postnatálním období jsou 2 práce uveřejněné v zahraničních časopisech s vysokým IF. Z výsledků vyplývá, že fetální SCN nepřijímá samostatné signály z vnějšího prostředí, ale informace o vnějším světelném režimu vnímá pouze zprostředkova ně přes cirkadiánní systém matky. Teprve s postupující synaptogenezí a dozráváním molekulárního mechanismu v SCN se cirkadiánní hodiny mláděte stávají méně závislými na mateřské synchronizaci. Této tématice se podrobně věnuje kapitola o vývoji citlivosti cirkadiánního systému ke světelným podnětům, která vychází z výsledků dalších 5 prací. Během postnatálního období se postupně vyvíjí nejprve okamžitá reakce cirkadiánních hodin v SCN mláďat na světelné podněty a teprve později modulace cirkadiánní rytmicity délkou světelné části dne. Sítnice potkana však reaguje na světelné podněty již v průběhu morfologické a funkční maturace.

Disertační práce obsahuje jak shrnutí dosažených výsledků, tak i jasné závěry. Je doplněna seznamem použitých zkratek a použité liter atury, ve které autorka cituje celkem 127 prací. Přílohu tvoří celkem 8 publikací se souhrnným IF 17,144. Jde o 4 původní práce a 4 souborné články, ve 3 z těchto 8 prací je Mgr. Matějů první autorkou.

Téma disertační práce je mimořádně aktuální. Zejména v posledních letech se ukazuje mimořádně úzká vazba mezi výsledky experimentální práce v oblasti cirkadiánního systému a klinickými souvislostmi. Epidemiologické studie prokazují, že poruchy cirkadiánního rytmu nezasahují pouze do oblasti poruch spánku, ale ovlivňují riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění, nádorových procesů i metabolického syndromu včetně diabetu a zasahují výrazně i do oblasti imunitních pochodů. Poruchy ontogeneze cirkadiánního systému se výrazně promítají i do široké škály neurovývo jových poruch.

Z uvedeného přehledu vyplývá, že téma práce Mgr. Kristýny Matějů „Vývoj světelné synchronizace cirkadiánního systému potkana v časné postnatální ontogenezi“ je mimořádně aktuální nejen z hlediska základního fyziologického výzkumu, ale i z pohledu klinického propojení a tedy aplikovanému výzkumu. Disertace vychází z adekvátně zvoleného metodického přístupu, ve všech ohledech splňuje sledované cíle a přináší prioritní publikační výsledky.

K práci bych měla pouze několik klinicky laděných dota zů:

1. Je známo, zda ovlivňuje narušení cirkadiánního rytmu při pobytech na neonatologických jednotkách intenzivní péče (světlo, hluk, ošetřovatelské postupy) další vývoj těchto dětí?

2. Jaké jsou podobnosti v ontogeneze cirkadiánního systému v experimentu a pediatrii nejrannějšího věku (neonatologii) donošených a nedonošených novorozenců?
3. Jsou známy rozdíly v maturaci cirkadiánního rytmu u kojenců fyziologicky kojených matkou a kojenců odkázaných na umělou mléčnou výživu?
4. Jsou známy některé korelace mezi opožděním maturace a vývojovou poruchou motorické koordinace u dětí (dříve lehká mozková dysfunkce) s pozdější poruchou cirkadiánního rytmu?

Závěr:

Disertační Ph.D. práce Mgr. Kristýny Matějů „Vývoj světelné synchronizace cirkadiánního systému potkana v časné postnatální ontogenezi“ prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé práci. Disertantka osvědčila, že ovládá vědecké metody, má hluboké teoretické znalosti a ve své disertační práci přináší řadu nových prioritních poznatků. Vřele proto doporučuji, aby Mgr. Kristýně Matějů byl udělen titul Ph.D.

V Praze dne 9.5.2009

prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc
Neurologická klinika 1. LF UK