

**Posudek disertační práce PharmDr. Ivy Prokopové „Neurofarmakologie prostorové navigace a testy koordinace a flexibility v animálních modelech“.**

Úvodní teoretická část práce je velmi pečlivě a přehledně napsaná a umožňuje pochopení experimentální části i pro čtenáře z širší odborné veřejnosti. Je nasnadě, že autorka plně porozuměla dané problematice.

Cíle práce jsou jasně definované a v textu jednoznačně zodpovězené. Toto konstatování jde ruku v ruce s faktem precizně provedeného behaviorálního testování potkanů. Z textu práce pak jasně vyplývá, že autorka je orientována jak v interpretacích, tak i limitacích jednotlivých metod.

Testování prostorové navigace potkanů je implementováno v několika modelových variantách, jednak pomocí farmakologických interferencí a dále na geneticky modifikovaných potkanech. Výsledky experimentální části korespondují s otázkami položenými v cílech práce.

V první části se experimenty týkají možného synergismu mezi signalizacemi různými podtypy adrenergních receptorů a mezi beta-adrenergním a D2 dopaminergním systémem. Zde jsou dokumentovány pomocí výtečně provedených experimentů vzájemné funkční vazby, posuzované jako efekt na prostorovou orientaci. U interpretace těchto velmi zajímavých výsledků je ovšem potřeba přihlídnout na nedávná důležitá sdělení ohledně signalizace GPCRs především z laboratoří R. Lefkowitze a M. Bouviera. Jde o tzv. biased signaling a nové přerozdělení ligandů se všemi důsledky. Dle těchto nových poznatků již například propranolol není beta-blokátor, ale inverzní agonista pro Gs dráhu a parciální agonista, pokud měříme jako signální odpověď jako ERK1/2 fosforylaci. Namísto otázek navrhuji, aby poznatky z literatury o ligandech použitých v této části disertační práce byly zmíněny a diskutovány při obhajobě ve světle těchto nových poznatků.

V druhé části práce je dokumentován vliv MK-801, téměř tradičního modelu schizofrenního chování u potkanů na behaviorální flexibilitu a lokomoci. Co se týče ligandu, NMDA receptor je kanálek, který je blokován přítomností MK-801 a tudíž neočekáváme další měřitelné efekty této látky na signalizaci tímto receptorem, jak je tomu u látek a receptorů použitých v předchozí části. Výsledky z této části jsou také velmi důležité a to jak výsledky z kolotoče, tak Morrisova vodního bludiště.

Třetí část práce je jako předchozí zaměřena na model schizofrenie u potkanů, ale tato porucha je u potkanů Nogo-A L2 indukována genetickou modifikací. Jelikož jde o velmi zajímavý model, doporučoval bych v ústní prezentaci popsání principu této genetické manipulace, přestože tato byla realizována na jiném pracovišti. Selektivita alterace výkonů těchto potkanů v různých testech mapujících odlišné behaviorální oblasti je velmi cenným poznatkem.

Výsledky, jež jsou podkladem disertační práce, byly publikovány ve velice prestižních časopisech. Protože jde o plnohodnotně recenzované časopisy a výsledky byly dále excelentně analyzované a komentované v části Diskuse nemám další otázky.

Z výše uvedeného vyplývá, že hodnotím práci jako velmi úspěšnou počínaje plánováním experimentů, přes jejich provedení až po jejich prezentaci v této práci a samozřejmě v článcích otištěných v prestižních časopisech.

**Doporučuji, aby PharmDr. Ivě Prokopové byla udělena hodnost Ph.D.**

Praha, 2. srpna 2014



Doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D.