

Oponentský posudek disertační práce:

Cirkadiánní systém během časně ontogenese a jeho poruchy u animálních modelů a u člověka

Autor práce:

Mgr. Marta Mikulášková

Mgr. M. Mikulášková splňuje publikační a citační požadavky komise jak v celkovém počtu prací s IF (celkový IF je u těchto prací 18,114), tak v pořadí autorů. Její publikační aktivita je velmi bohatá. Ve všech čtyřech článcích uvedených jako základ disertace je první autorkou a v dalších pěti doprovodných (všechny s IF nad 3) je jednou první autorkou a v ostatních spoluautorkou. V review přijaté do tisku je také první autorkou. Mám jen jednu drobnou technickou poznámku. Myslím, že důvod změny příjmení (teze x přiložené práce), byť je evidentní, by měl být alespoň v poznámce uveden a bylo by dobře tak učinit ještě před definitivním uložením práce do databáze „Theses“.

Předložená práce je po stránce formální velmi pečlivě provedena. Autorka zvolila formu přehledného, ale hutného textu (38 stran bez literatury) zahrnujícího dobře cílený rozbor problematiky následovaný dobře postavenými hypotézami a cíli práce. Hypotézy i následující metodika jasně vyplývají z kvalitního literárního přehledu i úvodů k jednotlivým článkům, které jsou součástí předloženého textu. Autorka je vložila na konec textu, takže k jednotlivým kapitolám si čtenář musí vždy dolistovat příslušnou práci. Setkal jsem se s tím, že autor kopie článků vkládal do příslušné kapitoly, což je neobvyklé, ale pro oponenta pohodlné. To trochu souvisí i s tím, že autorka ušetřila dost prostoru, tím že v úvodní části použila obrázky jen v literárním přehledu a v dalších částech práce využila toho, že v kopiích článků jsou kvalitní vyobrazení a grafy.

Statistika byla použita odpovídajícím způsobem. Zde by mne zajímalo, proč autorka použila Student-Newman-Keuls test pro následné porovnání. Uvádí se, že SNK je sice silnější než jiné testy, ale má větší pravděpodobnost chyby prvního druhu než je hladina významnosti.

Po metodické stránce je práce provedena velmi čistě a zvoleny byly metodiky plně odpovídající hypotézám. Metodická i časová náročnost experimentů i měření byla značná. Obě humánní studie vyžadovaly velmi úzkou spolupráci se dvěma různými klinickými pracovišti a evidentně tato spolupráce byla úspěšná, protože přinesla velmi zajímavé výsledky, které časem mohou být ku prospěchu jak hyperaktivních dětí, tak i jejich rodin. Práce z metodického pohledu dokazuje, že autorka je schopna účinně využívat molekulárně biologických i behaviorálních metod výzkumu. Je důležité, že výsledky naznačují význam správně nastavených cirkadiánních rytmů i u neuropsychických onemocnění. Zde bych měl na autorku dotaz, zda si myslí, že porucha rytmů je v těchto případech projevem, nebo příčinou onemocnění a jakou roli zde hraje produkce melatoninu?

Z hlediska ontogenese se podle autorčiných výsledků jeví pre- a těsně postnatální období jako kritická vývojová perioda pro správné ustanovení biologických rytmů i pro další život. Zajímalo by mne jakou roli zde má u potkanů, kteří se rodí ne zcela zralí a korelace

s ontogenesou člověka jsou komplikované. Jaký je pohled autorky na období otevírání očí u potkana a na postnatální období, kdy je celková doba spánku velmi dlouhá a je i u člověka periodicky přerušována hlavně pro příjem potravy?

Další otázky:

1. Existuje čistě v intercelulární synchronizaci třeba ve tkáňové tkáňová kultuře?
2. Melatonin koordinuje cirkadiánní rytmy, je však také poměrně účinný scavenger a antioxidant, nemůže zvýšení jeho hladiny a kolísnutí hladin volných radikálů, které mají i intracelulární signalizační funkci hrát nějakou roli i v ovlivnění biorytmů?
3. Jakou roli může mít extrapineální produkce melatoninu (alespoň ve tkáních, kde je produkován)?
4. Metabolická koordinace potravou (intrauterinně i v poporodním období) je evidentně autorkou prokázána. Jakou roli má v tomto melatonin přestupující přes placentární bariéru nebo obsažený v mateřském mléku?

Po stránce obsahové působí práce velmi kompaktně a je rozhodně na velmi vysoké odborné úrovni. Autorka dokázala kvalitně propojit experimentální práci na animálním modelu s některými aspekty humánní problematiky biologických rytmů u genově vázaných poruch funkce CNS a pak také se sledováním chronotypů u jedinců s extrémními charakteristikami cirkadiánních biorytmů.

Předloženou práci považuji za vynikající i z toho důvodu, že během čtení vyvolává otázky. Pro mne to znamená i to, že je zajímavá, což se o mnoha jiných říci nedá a je to výrazně pozitivní poznatek. Mé otázky jsou spíše než povinností oponenta dány zvědavostí, k níž mne práce vyprovokovala. Přiložené publikace jsou z vysoce hodnocených časopisů s velmi přísným recenzním řízením. Drobné připomínky a hlavně dotazy jsou výsledkem toho, že mne práce velmi zaujala. Rozhodně se nejedná o nic, co by umenšilo její vysokou odbornou hodnotu. Autorka přinesla zcela nové pohledy na sledovanou problematiku a prokázala výbornou schopnost analyzovat dosažené výsledky i v kontextu s mezinárodním vědeckým poznáním. Předkládaná práce plní všechna kritéria, a proto ji mohu doporučit k přijetí, proto doporučuji, aby podle § 2, odst. 1, vyhl. 6477 Sb. byl Mgr. M. Mikuláškové udělen titul Ph.D. v oboru Neurovědy v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny na Univerzitě Karlově.

6. května 2014

doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie
3. Lékařská fakulta
Univerzita Karlova Praha