

Oponentský posudek habilitační práce PharmDr. Jany Hroudové, Ph.D. na téma Mitochondriální funkce v neuropsychofarmakologii (Mitochondrial functions in neuropsychopharmacology)

Autorka práce PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D. zastává místo odborné asistentky na Psychiatrické klinice 1. LF Univerzity Karlovy (UK) a všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze.

Habilitační práce je sepsána v angličtině a prezentuje soubor publikovaných prací doplněných komentářem. Komentář obsahuje 90 stránek, zahrnuje úvod, souhrn vybraných publikovaných prací, závěry a reference. Druhá část práce spočívá v seznamu a kopiích originálů 15 vybraných publikovaných prací.

Komentář

Úvod

V úvodu je shrnut jasně a přehledně současný stav problematiky mitochondriální dysfunkce u deprese a bipolární poruchy. Jsou uvedeny jednotlivé hypotézy etiopatogeneze depresivní a bipolární poruchy od monoaminergní až k mitochondriální hypotéze. Autorka dále shrnuje vliv jednotlivých antidepresiv a stabilizátorů nálady na mitochondriální funkce. Zvláštní pozornost je věnována inhibici monoaminoxidázy (MAO) antidepresivy včetně prvních antidepresiv typu inhibitorů MAO.

Analogicky je přehledně zpracována mitochondriální dysfunkce u Alzheimerovy choroby. Mitochondrie hrají klíčovou roli v procesu apoptózy. Tabulkovou formou jsou precizně shrnuty důkazy dysfunkce elektronového transportního řetězce (ETC, electron transport chain) u Alzheimerovy choroby na různých dostupných modelech. Dále je sumarizován vliv dostupných kognitiv, nových látek, které by mohly perspektivně hrát roli v terapii Alzheimerovy choroby a látek, jejichž účinek spočívá na bázi interakce s mitochondriálními enzymy, na mitochondriální funkce.

Souhrn publikovaných prací

Autorka se nejprve věnuje in vitro modelům a prezentuje izolované zvířecí mitochondrie a cytoplasmatické hybridy (kybridy) jako vhodné modely studia mitochondriální respirace a mutací mitochondriální DNA, které užívala v publikovaných pracích.

Značná část souhrnu prací je věnována účinku vybraných psychotropních látek na mitochondriální funkce in vitro. Byla zkoumána aktivita antidepresiv na ETC a jeho komplexy. Význam je přičítán hlavně komplexu I, který je limitujícím enzymem spotřeby kyslíku v synapsích a hraje hlavní roli v kontrole fosforylační oxygenace (tvorby ATP). Antidepresiva a stabilizátory snižovaly aktivitu jednotlivých komplexů, hlavně komplexu I a IV a relativně zvyšovaly syntézu citrát syntázy. Podobně byla zkoumána kognitiva, byly nalezeny rozdíly mezi jednotlivými látkami. Byl prokázán přímý, avšak relativně malý vliv na mitochondriální respiraci. Spotřeba kyslíku ovlivněna nebyla.

Je demonstrován vliv jednotlivých antidepresiv, stabilizátorů nálady, kognitiv, některých nootropik a oximů na mitochondriální respiraci pomocí jejich vliv na aktivitu mitochondriálních enzymů, konkrétně MAO. Všechna antidepresiva inhibovala aktivitu MAO, jednotlivé látky se lišily v síle a typu inhibice a ve specifitě inhibice vzhledem ke oběma izoformám. Uvedené publikace prokázaly, že na rozdíl od antidepresiv je u stabilizátorů nálady efekt v tomto směru minimální. Účinek nootropik včetně kognitiv je také vesměs inhibiční. Oximy (reaktivátoři acetylcholinesterázy) vykazovali slabou inhibiční aktivitu na MAO. Rozdíly mezi jednotlivými testovanými látkami poukazují na specifitost jejich působení.

Dle názoru autorky by měl být testován vliv na mitochondriální funkce všech nových kognitiv (takrin, 7-MEOTA a jeho deriváty), které mají nižší toxický potenciál při terapeutickém použití.

Klinicky orientované studie

Dále byla hodnocena mitochondriální respirace na krevních destičkách pacientů s depresivní poruchou, bipolární poruchou a Alzheimerovou chorobou. Z metodického hlediska je cenné, že patientské soubory měly kontrolní skupiny. Bylo prokázáno snížení respirace a snížení kapacity ECT na intaktních krevních destičkách nemocných s depresí, ne však permeabilizovaných destičkách. U bipolární poruchy Měření aktivity ETC komplexu a mitochondriálních respirace u intaktních krevních destičkách ukazuje na zvýšení komplexu I (zřejmě adaptační reakce). U Alzheimerovy choroby bylo zjištěno snížení respirace a snížení

maximální kapacity ETC na stejných krevních periferních elementech, tj. intaktních destičkách. Signifikantní korelace mezi skórem Minimental State Examination (MMSE) a ETS kapacitou v permeabilizovaných destičkách ukazuje na spojení kognitivní poruchy u Alzheimerovy choroby s poruchou buněčné energetiky (nalezeno zvýšení komplex I a snížení komplexu IV snížen včetně koenzymu Q10).

V kontextu s uvedenými výsledky je vedena diskuze

Závěry

Autorka potvrdila předpoklad, že mitochondriální dysfunkce a interakce mezi psychofarmaky a mitochondriální respirací může významně ovlivnit intracelulární procesy spojené s neuropsychickými poruchami. Mitochondriální funkce se jeví jako velmi citlivá na účinek řady psychoaktivních látek. Látky používané v léčbě afektivních poruch a Alzheimerovy choroby většinou inhibují mitochondriální enzymy a mezi jednotlivými látkami v mechanismech inhibice panují rozdíly.

Za předpokladu, že mechanismy účinku antidepresiv souvisí s procesy, které hrají roli v patofyziologii poruch nálady, lze dle publikovaných výsledky považovat komplex I a IV ETC za potenciální léčebné cíle. Změny mitochondriálních parametrů, navozených antidepresivy a stabilizátory nálady ukazují, že mitochondriální dysfunkce by mohla být u afektivních poruch primární.

Autorka dochází k závěru, že přímý vliv jednotlivých nootropik, resp. kognitiv na mitochondriální funkce je relativně malý, u jednotlivých testovaných látek rozdílný a selektivní, proto by měly být nové látky v tomto směru soustavně testovány.

Porucha mitochondriálních funkcí přispívá k řadě chorob, afektivních i neurodegenerativní. Autorka potvrdila, že změny v potřebě kyslíku mohou přispívat k patofyziologii deprese. Míru mitochondriální respirace lze považovat za nespecifický marker deprese. Zatím však chybí v tomto směru studie u nemocných před léčbou a po léčbě, které by mohly odlišit vliv choroby od vlivu antidepresiv. Změny v aktivitě komplexů ETC a spotřebě kyslíku podporují představu o narušení energetického metabolismu u bipolární poruchy, hlavně mánie. Detailnější informace o molekulárních mechanismech celulórní respirace nepochybně povedou k lepšímu porozumění patofyziologie bipolární poruchy včetně jednotlivých epizod.

U Alzheimerovy choroby bylo nalezeno snížení respirace a snížená maximální kapacita elektronového transportního systému (ETS) v intaktních destičkách, ale ne permeabilizovaných destičkách. Aktivita komplexu I ETS by bylo možno považovat za potenciální biologický marker Alzheimerovy choroby

Výhodou je dostupnost krevních destičky z periferní krve.

Reference

V komentáři je uvedeno 333 referencí, včetně nejnovějších, souvisejících s řešenou problematikou.

Zpracování tématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky (literární zázemí, přiměřenost citovaných pramenů)

Autorka zpracovala téma mitochondriální dysfunkce v neuropsychofarmakologii, přehledně, didakticky a systematicky. Pro svoji habilitační práci zvolila metodu presentace vybraných publikovaných prací s komentářem, který propojuje tematiku vybraných publikací.

Vhodnost použitých metod a postupů, kvalita docílených výsledků a jejich grafické či tabelární presentace

Vysokou kvalitu metodiky včetně statistického zpracování a docílených výsledků (a jejich grafické a tabelární zpracování) dokumentuje renomé a výše impakt faktorů odborných časopisů, ve kterých jsou vybrané práce publikovány.

Rozbor výsledků v porovnání se současným stavem znalostí (diskuze a závěry)

Vybrané publikované práce přinesly řadu originálních výsledků, týkajících se hlavně vlivu antidepresiv, stabilizátorů nálady a kognitiv na kognitivní funkce a zhodnocení poruch mitochondriálních funkcí u nemocných s poruchami nálady a Alzheimerovou chorobou. Na základě diskuze a závěrů, jak byly uvedeny v komentáři k souboru prací, lze konstatovat, že autorka má své nezastupitelné místo v kvalitním výzkumném týmu, která patří v oblasti výzkumu mitochondrií v neuropsychiatrii ke špičkám a přispěl řadou originálních poznatků

Z pohledu klinicky orientovaného psychiatra si velmi cením poznatku, že intaktní krevní destičky by mohly být nástrojem pro hledání vhodných markerů neuropsychiatrických poruch, ať již diagnostických či predikujících efekt psychofarmak užívaných pro léčbu poruch nálady a Alzheimerovy choroby. Klinické konsekvence, včetně individualizace léčby, mají rovněž

nacházené rozdíly mezi zkoumanými látkami (konkrétně antidepresivy, stabilizátory nálady a kognitivy) na mitochondriální funkce v různých modelech. Jednotlivé komponenty mitochondriální dysfunkce nabízí nové terapeutické cíle.

Práci doporučuji přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor farmakologie.

V Brně 30. 4. 2018

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc. /

