

Posudek dizertační práce Mgr. Kamily Weissové

3. lékařská fakulta UK

Název práce: Cirkadiánní systém v periferních hodinách u neurodegenerativních a afektivních onemocnění a jeho synchronizace v podmínkách stálého světla

Školitelka: PhDr. Jana Kopřivová, Ph.D.

Předložená dizertační práce Mgr. Kamily Weissové čítá 101 stran, z toho 21 stran tvoří seznam literatury. K práci je přiložen seznam čtyř publikací, které se staly podkladem dizertační práce. Je třeba zdůraznit, že Mgr. Weissová je prvním autorem ve všech případech. Tři práce byly publikovány v časopisech s impakt faktorem.

Autorka stála před nelehkým úkolem, neboť jednotlivé dílčí cíle (či studie) práce zahrnují široké spektrum témat, jejichž pojítkem jsou cirkadiánní rytmy. Dle mého soudu obstála velmi dobře a v literárním úvodu se jí podařilo vytvořit poměrně logicky na sebe navazující kapitoly. Práce nejprve popisuje základní funkce cirkadiánního systému, vysvětluje hodinové mechanismy v suprachiasmatickém jádře i periférii a ukazuje způsob jejich synchronizace světlem či jinými podněty; samostatná kapitola je věnována melatoninu. Další části se již zabývají patofyziologií – tedy desynchronizací hodin a její souvislosti s duševním zdravím. Zde jsou vybrány dvě onemocnění relevantní k tématu práce, a to bipolární porucha a unipolární deprese. Následně se práce ubírá směrem popisu interakce léčby afektivních poruch a cirkadiánních rytmů. Třebaže výčet farmak, která interagují s cirkadiánním systémem, jistě není úplný (autorka zmiňuje lithium, SSRI antidepressiva, agomelatin a ketamin), lze to vzhledem k zaměření práce jistě akceptovat. Literární přehled je zakončen popisem narušení cirkadiánních rytmů v souvislosti s Alzheimerovou či Parkinsonovou chorobou.

Čtyři cíle práce jsou uvedeny formou témat a jsou definovány poměrně přesně. Prvním z nich je porovnání cirkadiánních rytmů u osob s lehkou formou Alzheimerovy choroby s jejich zdravými partnery a u pacientů s poruchou chování v REM spánku se zdravými kontrolami. Narozdíl od ostatních témat zde bohužel postrádám jasnou formulaci hypotézy či očekávaného výsledku. Druhým tématem je terénní studie, která si kládla za cíl porovnat cirkadiánní rytmus českých výzkumníků ve své domovině a při následné expedici na souostroví Špicberky, kde byli vystaveni působení stálého světla během polárního dne. Třetí, in vitro studie si za cíl vytkla otestovat možnost využití transformovaných lymfocytů pro výzkum oscilace hodinových genů. A konečně čtvrtým tématem byla post-mortem studie u osob s unipolární depresí po dokonaném suicidii, která zkoumala transkriptom ze vzorku předního cingula. Vzhledem k rozmanitosti přístupů nepřekvapí obsáhlejší popis metod, jejichž těžiště spočívá v izolaci RNA a kvantitativní PCR při stanovování exprese hodinových genů a radioimunologické stanovení melatoninu. Velice oceňuji jistě velmi náročnou transkriptomovou analýzu z dat předního cingula.

Autorka předkládá výsledky přehledným způsobem a ve všech případech splnila své cíle. První studie našla pouze drobné změny v cirkadiánním systému u osob s časnou fází Alzheimerovy choroby, konkrétně mírné snížení noční maximální produkce melatoninu. Dále bylo prokázáno, že u pacientů s poruchou chování během REM fáze nedochází k rytmické expresi hodinových genů v periferních

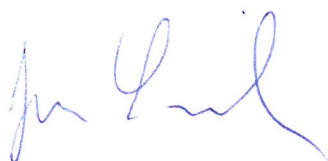
mononukleárních krevních buňkách. Druhá studie ukázala, že pravidelná pohybová aktivita, pravidelný příjem potravy či sociální synchronizace jsou schopny udržet rytmus cirkadiánní oscilace hodinových genů v podmínkách stálého světla. Třetí uváděná studie ukázala nevhodnost transformovaných lymfocytů při použití jako modelu pro studium cirkadiánních oscilací. Z výsledku mě nejvíce zaujal nálezný čtvrté studie, popisující u post-mortem mozku výrazně nižší počet rytmicky oscilujících genů v předním cingulu u osob s unipolární depresí v porovnání s kontrolami. Autorka vhodně uvádí v diskuzi metodologickou limitaci tohoto přístupu, která spočívá v neznámém genetickém pozadí a historii biologických rytmů zkoumaných osob, zároveň však pro podporu validity této metody zdůrazňuje fakt, že u jedinců kontrolní skupiny byla prokázána jasná rytmicitata kromě jiného i u klíčových hodinových genů Per1, Bmal1 a 2 a Npas.

Formálních vad je v práci minimum, za zmínku snad jen stojí text na str. 66, kde se tvrdí, že nebyl zjištěn rozdíl v akrofázi u Per1 a Nr1D1, přičemž statistika uvedeného t-testu vyšla signifikantně. Zdá se, že tyto hodnoty patří k předchozímu výsledku týkající se amplitudy. Dále bych se přimlouval za používání českého názvu Špicberky namísto u nás méně známého Svalbard. A nakonec drobná výtka k velikosti některých grafů a obrázků, v nichž je někdy text na hranici čitelnosti.

K práci mám tyto dotazy:

- 1) Ve studii s Alzheimerovou chorobou píšete, že subjekty si samy odebíraly vzorky. Jakým způsobem bylo ověřeno, zda tito senioři postupovali dle instrukcí (např. vyvarování se světelné expozici v nočních hodinách) a odběr probíhal ve správný čas?
- 2) Jaký byl důvod k vybrání předního cingula pro analýzu dat u osob s unipolární depresí?
- 3) Z dostupných informací vyplývá, že se elevace Slunce i během polárního dne na Špicberkách významně mění, například v období letního slunovratu v rozmezí 12-35°. Teoreticky se spolu s tím může rytmicky měnit i spektrum vyzařovaného světla. Do jaké míry je tato možnost ovlivnění synchronizace lidského cirkadiánního rytmu zanedbatelná?

Závěrem lze říci, že autorka předložila velmi kvalitní práci, založenou na pestrém množství metodik, která přinesla zajímavé a významné výsledky v oblasti zkoumající duševní zdraví z pohledu cirkadiánních rytmů. Práce odráží jak teoretickou, tak praktickou erudici autorky a její velmi dobrou schopnost výsledky prezentovat. Proto práci jednoznačně k obhajobě doporučuji.



RNDr. Jan Svoboda, Ph.D.