



CHARLES UNIVERSITY
1st Faculty of Medicine

INSTITUTE OF PHYSIOLOGY

HEAD: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.
128 00 PRAHA 2, ALBERTOV 5, CZECH REPUBLIC

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 29.08.2022 v 12:46:06	Odbor
Čj.: UKLFP/379165/2022-5	VV
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 4 Příloh: 0	
Druh: písemné	

U K L F P 1 0 0 3 6 5 3 2 3 3

Posudek na doktorskou disertační práci RNDr. Filipa Tichánka:

Psychiatric-relevant impairments in mouse models of spinocerebellar ataxias

Autor předložil komplexní a obsáhlou disertační práci, která se zabývá zajímavými (a podstatnými) aspekty spinocerebelární degenerace u myší. Tématika je na autorově pracovišti dlouhodobě zkoumána – jeho práce však přináší nový a neotřelý pohled na další část/oddíl této významné patologie, a totiž na dynamiku chování u takto postižených hlodavců. Autor nazývá tuto část studované problematiky „psychiatric relevant impairments“ – osobně bych se neobával ani ještě obecnějšího názvu akcentujícího fyziologii a patofyziologii „uvnitř“ této práce. Koneckonců mnoho funkcí CNS bylo jednotlivým jeho strukturám a morfologickým oddílům přiřazeno právě až na základě jejich poškození a oceňuji, že tato práce pracuje dále v této logice a přináší nové a zobecnitelné poznatky. Z fragmentů jednotlivostí vyvozuje dopady na celek, hledá vztahy mezi funkcemi mozečku, jeho hlavními vstupy a přes funkční spojení s limbickým systémem i dopady na percepci okolí, motorický výkon, učení a paměť a samozřejmě chování jako celek.

Formální stránka díla

Jedná se o spíše rozsáhlejší práci psanou velmi dobrou angličtinou s neexistujícími překlepy a s (to zdůrazňuji) vynikající strukturou. Ucelenost práce a robustnost předloženého textu mě přesvědčují o veliké pečlivosti se kterou bylo dílo sestaveno. Disertační práce se velmi dobře čte, jednotlivé oddíly smysluplně navazují a jako celek obsahuje všechny základní náležitosti, standardně očekávané u tohoto typu textu.

Rozsah literatury je příliš extenzivní a zasloužil by pokrácit, název práce by mohl být vyražen na obalu a jednotlivé hypotézy by mohly být přesněji (anebo výrazněji) formulovány. Autor sice opakovaně vysvětluje, že práce má explorativní charakter, mísení cílů práce a hypotéz vede k jejich vzájemnému rozmělnění a neostré definici očekávaného. Lépe bych formátoval obrázky v autoreferátu, ten nicméně splňuje veškeré náležitosti a jako celek je dobře sestaven.

Věcná stránka díla

Rozsáhlost předložených výsledků si vynutila rozdělení výstupů praktické části do několika subkapitol – rozdělení je elegantní a přehledné. Práce je opatřena robustním teoretickým úvodem zahrnujícím fyziologii mozečku (polemizují s výčtem devíti bodů (bod 5 pak obzvlášť) na stranách 17 a 18, zjednodušení je značné a disonuje se zbytkem textu), částí sledující vztah mozečku k chování, emocím a nejvyšším nervovým funkcím – to vše je zpracováno vynikajícím způsobem (polemizují pouze s názvem kapitoly 2.2.2.- jedná se o emotional regulation nebo o regulation of emotions anebo dokonce o regulation via emotions). Zvířecí modely sledovaných patologií a metodika, jak je sledovat, logicky úvod uzavírají. Text je zároveň velmi čtivý. Čtvrtá a pátá kapitola „research“ je opatřena přehledným vysvětlením postupů a východisek. Autor, myslím, našel ideální rozsah jednotlivých částí, neutápí se v detailu, pochopení jednotlivých experimentů je nicméně dobře možné. S exaktní deklarací příspěvku autora k jednotlivým literárním výstupům jsem se v disertaci ještě nesešel, znovu mě ale přesvědčuje o veškeré vážnosti a pečlivosti, s kterou byla tato práce vytvořena.

Při četbě disertační práce jsem dospěl k následujícím otázkám:

Research 1 (str.63) – uvádíte, že myš je schopna dobře se orientovat v prostoru díky „proprioceptivním“ a „motorickým“ signálům – bylo by možné tyto signály blíže specifikovat? Dále formulace „impaired vision“ znamená kompletní slepotu anebo jen další výrazné zhoršení i tak fyziologicky málo výkonného zrakového aparátu? Obrázek 3 dokladuje, že Lurcher myš je schopná se na rotarodu udržet pouze několik vteřin bez ohledu na stav svého zraku a to není zdaleka tolik překvapující jako fakt, že slepota nemá vliv na výkon WT myši. V diskusi na straně 107 uvádíte i jisté protichůdné

literární nálezy. Je tedy zrak pro motorický výkon myši opravdu málo podstatný? Výsledky MWM naopak hovoří proti jeho insignifikantnosti. Každopádně „kvazistatistický výkon“ na rotarodu vs. pohyb ve vodním bludišti a rozdílné nálezy ve vztahu k retinální degeneraci jsou velmi zajímavé.

Testování (research 2, str. 76) začalo přibližně okolo šestého týdne. Jaké jsou motorické projevy zvířat v perinatálním období? Na stránkách 56-57 je zmíněna celá řada patologií a v tabulce 2 i kognitivní deficit anebo odlišnosti, které tyto patologie provázejí, pohyb v raném věku a jeho případné odlišnosti jsem nicméně nenalezl.

S odkazem na první kapitolu 6.4 (ta je zřejmě omylem uváděna dvakrát) bych velmi rád diskutoval stav svalového aparátu probandů. Uvádíte, že nastavení rotarodu je pro výsledky a jejich interpretaci zásadní a že pak lze do jisté míry korelovat/diskutovat „motorický deficit“ a „motivační deficit“. Nemůže ve výkonu hrát také významnou roli stav efektoru – kosterního svalu, a nakonec i rozdílná fyziologie alfa a gama motoneuronových populací? Degenerace mozečku začíná okolo desátého týdne, nicméně stav gama kličky, proprioceptivní vstupy atd. nemohou být zcela fyziologické ani před tímto časovým bodem.

Závěr:

Z výše uvedeného je patrné, že autor předložil komplexní a logicky strukturovanou doktorskou disertační práci. Text obsahuje všechny základní náležitosti, které běžně od kvalifikační práce tohoto typu očekáváme. Téma práce je velice zajímavé a má potenciál dalšího rozvoje v rámci autorovy vědecké kariéry. Jsem přesvědčen, že autor prokázal schopnost formulovat otázky, odpovědi na ně kvalifikovaně hledat a rozvíjet tak nejen svůj odborný zájem, ale i obory fyziologické a patofyziologické a jejich poznatky. Předložené dílo prokazuje, že autor je schopen tvorby komplexního textu, má velmi dobrou znalost studované problematiky a schopnost kritického uvažování. Zmínit musím i autorovu impozantní publikační činnost. Rozsáhlý záběr jeho odborného zájmu vtělený do vysoce impaktovaných prací je významným potvrzením jeho vědeckých, organizačních a publikačních schopností.

Doktorská disertační práce RNDr. Filipa Tichánka „Psychiatric-relevant impairments in mouse models of spinocerebellar ataxias“ **splňuje** požadavky standardně kladené na

doktorské disertační práce, a proto ji doporučuji přijmout v předložené formě k obhajobě a na jejím základě **udělit doktoru Tichánkovi akademický titul philosophiae doctor (PhD.)**.

V Praze 16.8.2022

doc. MUDr. Vladimír Riljak, Ph.D.

Fyziologický ústav 1. LF UK
Albertov 5, Praha 2
Tel.: +420 224 968 443
email.: vladimir.riljak@lf1.cuni.cz