

OPONENTSKÝ POSUDEK

doktorské disertační práce

„In vitro účinky vybraných psychofarmak na energetický metabolismus.“

Autor práce: Mgr. Matej Lupták

Pracoviště: 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Školitel: doc. PharmDr. Jana Rečková Hroudová, Ph.D.

Oponent: doc. PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D., Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jedná se o kvalitní disertační práci, která naplňuje stanovené cíle.

Oponovaná disertační práce je prezentovaná formou komentovaného souboru publikací se všemi předepsanými náležitostmi. Po poměrně stručném, ale velmi fokusovaném úvodu v rozsahu 12 stran, autor představuje roli mitochondrií, jejich důležitost v energetickém metabolismu a mitochondriální dysfunkce při patologických procesech. Následuje pojednání o vlivu psychofarmak ze skupin antidepressiv a antipsychotik na mitochondriální funkce s možnými důsledky. Práce se opírá převážně o recentní literaturu. Oceňuji zejména jasně formulovanou hypotézu a vytýčené cíle práce. Práce obsahuje celou řadu experimentálních dat, které byly publikovány celkem v šesti impaktovaných časopisech s impakt faktorem v rozsahu 2,139-7,675, přičemž autor disertační práce figuruje u pěti z nich jako hlavní autor. Nad tento rámec je navíc předkladatel disertační práce spoluautorem u třech dalších prací publikovaných v časopisech s IF. Všechny aspekty práce tedy prošly náročným recenzním řízením. **Z toho je patrná výrazná publikační činnost autora s přímým vztahem k tématu disertační práce.**

Řešené téma je aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné.

Odborná náplň disertační práce navazuje na problematiku dlouhodobě řešenou školitelkou a zapojeným vědeckým týmem prof. Fišara. Autor práce intenzivně studoval dvě skupiny psychofarmak – antidepressiva a antipsychotika z pohledu jejich vlivu na mitochondrie. Oceňuji zejména širokou skladbu vybraných léčiv, které fungují přes rozdílné enzymy a receptory, tudíž lze očekávat i variabilitu efektů na mitochondriální substruktury. Komentovaný soubor výsledků následně tuto komplexnost podtrhuje. Zde jsou předloženy výsledky enzymových aktivit na citrátový cyklus (citrátsyntáza, malátdehydrogenáza), ovlivnění jednotlivých částí dýchacího řetězce, tvorby/spotřeby ATP, vznik reaktivních kyslíkových forem, a efekt na monoaminoxidázy A/B. Práce metodologicky navazuje na portfolio metodik vyvinutých v minulosti školitelkou. Z mého pohledu bych pracovišti v dlouhodobém horizontu doporučil orientovat se na lidský model mitochondrií, který oproti prasečímu modelu bude zcela jistě vykazovat větší translační potenciál.

Připomínky oponenta:

- Str. 34, 36 aj. –v grafech postrádám chybové úsečky pro jednotlivé body měření.

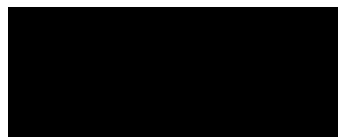
Dotazy oponenta:

- Většina experimentů byla prováděna při extrémně vysokých koncentracích farmak, které jsou i s ohledem kumulativního potenciálu těchto lipofilních sloučenin nedosažitelné. Ačkoliv je toto správně zmíněno v limitech studie, nelze přeci jen koncipovat experimenty vhodněji dlouhodobou stimulací fyziologicky (terapeuticky) relevantními (dosažitelnými) koncentracemi léčiv, nejlépe na lidském modelu mitochondrií a monoaminoxidáz? Jsou takovéto experimenty plánovány v budoucnu na pracovišti?
- Velmi si cením kapitoly možného klinického dopadu užívání psychofarmak na vliv mitochondrií a dalších studovaných enzymů. Avšak zde jsou zmíněna pouze literárně známá fakta. Lze přímo vyvodit možné důsledky těchto léčiv s ohledem získaných dat autora v rámci disertační práce?

Závěr:

Disertační práce autora postavená na řadě publikací v impaktovaných časopisech včetně velmi významné prvoautorské práce dokladuje intenzivní výzkumnou činnost Mgr. Mateje Ľuptáka a splňuje všechny formální i odbornostní požadavky kladené na kvalifikační spis tohoto charakteru. Předkladatel prokázal schopnost řešit vědecké problémy, využívat k tomu moderní metody a výsledky odpovídající formou prezentovat.

Doporučuji proto kladné přijetí disertační práce a její podstoupení k dalšímu řízení, jehož zakončením bude udělení hodnosti Ph.D.



V Hradci Králové dne 2.8.2023

doc. PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.
Centrum biomedicínského výzkumu
Fakultní nemocnice Hradec Králové