

Posudek disertační práce Mgr. Mateje Ľuptáka

„In vitro účinky vybraných psychofarmak na energetický metabolismus“

Předložená práce Mgr. Ľuptáka je zaměřena na studium vlivu vybraných látek ze skupiny antipsychotik a antidepresiv na mitochondriální funkce. Mitochondriální dysfunkce a jejich role v patogenezi psychiatrických onemocnění jsou jedním z možných vysvětlení zatím ne zcela jasné patofyziologie těchto chorob a ovlivnění mitochondriálních procesů psychofarmaky může objasnit nejen jejich terapeutický efekt, ale také některé jejich nežádoucí účinky. **Jedná se proto o aktuální výzkumné téma, které má potenciál přinést nové a zásadní poznatky pro klinickou praxi a pro účinnější a bezpečnější farmakoterapii v psychiatrii.**

Disertační práce má charakter monotematicky zaměřeného souboru vědeckých publikací autora, má klasické členění a je psaná anglickým jazykem s minimem překlepů a stylistických chyb. Práce je doplněna šesti přílohami, které tvoří čtyři původní (3 prvoautorské) a dvě přehledové (obě prvoautorské) práce související s tématem disertační práce. Mgr. Ľupták je dále spoluautorem 3 vědeckých *in extenso* publikací. Všechny zmíněné práce byly publikovány v impaktovaných českých a zahraničních časopisech. **Publikační aktivitu autora** dále dokládají účasti na odborných konferencích a celkově ji lze hodnotit jako nadprůměrnou.

V úvodní části práce autor vychází zejména ze svých přehledových prací a úvodů původních publikací. Stručně popisuje mitochondriální funkce a spojení mitochondriálních dysfunkcí s onemocněními. Dále se věnuje schizofrenii a depresi s vysvětlením patofyziologických mechanismů a popisuje možné souvislosti mitochondriálních poruch s těmito psychiatrickými chorobami. Následně je formulována hypotéza, která předpokládá, že antipsychotika a antidepresiva mohou měnit mitochondriální funkce a uvádí seznam 8 antidepresiv a 14 antipsychotik, u kterých byl vliv na vybrané mitochondriální funkce stanoven.

Metodická část je velmi stručná a odkazuje na přiložené publikace. Všechny metodiky vycházejí z *in vitro* modelu izolovaných prasečích mitochondrií z mozkové kůry. **Použité metody jsou vybrány vhodně pro naplnění cílů, které si autor v práci stanovil.** I když byla metodika podobná u jednotlivých experimentů, přehlednosti práce by prospělo, pokud by tato část byla doplněna souhrnem jednotlivých experimentů a v nich stanovovaných parametrů. Vyhodnocení výsledků pomocí parametrických testů není pro tento typ experimentů s malým počtem dat v souboru ze statistického hlediska optimální, ale je potřeba konstatovat, že je použití tohoto typu vyhodnocení u podobných stanovení rozšířené.

Část výsledků uvádí podle autora pouze klíčová zjištění s odkazem na kompletní výsledky v příložených publikacích. Jedinou připomínkou k této části je, že v grafech lze nalézt antidepresivum trazodon, které však není uvedeno v cílech práce.

Diskuse se následně věnuje jednotlivým sledovaným parametrům mitochondriálních funkcí a v zásadě opakuje dosažené výsledky s minimálním srovnáním s prací jiných autorů, které lze ale najít v přílohách práce. Vzhledem k ucelenému tématu práce a potenciálu, který výsledky mají je škoda, že se autor nepokusil přistoupit ke komplexnějšímu popisu dopadu skupin testovaných látek na mitochondriální funkce a zůstal jen na úrovni diskuse u jednotlivých parametrů. Podobně potom i v části možného klinického dopadu získaných výsledků zůstává spíše u obecných tvrzení, které popisují možnou souvislost mezi vlivem na mitochondriální funkci a nežádoucími účinky léčiv. Bližší vysvětlení, které konkrétní nežádoucí účinky a s jakými mitochondriálními dysfunkcemi mohou být asociované nebo vysvětlení, jak může inhibice mitochondriálních funkcí přispívat k mechanismu účinku antidepresiv chybí.

V části Conclusions autor formuluje závěry svojí práce v podobě celkem osmi odrážek, z nichž však pouze jediná souvisí s původními vědeckými výsledky autora, Zbývající se buď věnují popisu souvislostí mezi jednotlivými mitochondriálními procesy nebo vyplývají z přehledových prací.

Práce je doplněna celkem 179 citačními odkazy. Často se jedná o citace sekundární, které zvyšují riziko dezinterpretace původních výsledků. Některé z odkazovaných zdrojů jsou v textu evidentně přiřazeny chybně (např. „*In individuals with depression, brain ATP levels are generally lower compared to controls*“ Martins-de-Souza, Guest et al. 2012, str. 22,) nebo umístěny s odstupem od parafrázovaného tvrzení, což stěžuje identifikaci původního zdroje (např. „*Brexiprazole and loxapine showed partial inhibition of MAO-B, which may have potential beneficial effects in the treatment of neurodegenerative disorders. In addition, systematic reviews have identified neuroprotective properties of lurasidone, with several mechanisms related to mitochondrial functions*“ Özdemir, Alagöz et al. 2021, str.49, citace se týká první věty). Autor také někdy nešikovně spojuje parafrázovaný citovaný text se svými tvrzeními, což může vyvolávat dojem, že obě informace pocházejí z citovaného zdroje (např. „*In addition, systematic reviews have identified neuroprotective properties of lurasidone, with several mechanisms related to mitochondrial functions*“ Chen and Nasrallah 2019, str. 49, druhá věta je autorovo tvrzení), či neúplně interpretuje původní informaci (např. „*Different types of stress decreased the expression of BDNF and decreased the levels of NTFs receptors (TrkA, TrkB, and TrkC).*“ Duman 2004, str. 19, původní zdroj uvádí dvě studie, přičemž ke změně v počtu NTFs receptorů došlo jen v jedné z nich).

Závěrem lze říci, že práce i přes výše uvedené připomínky splňuje formální náležitosti, přináší nové farmakologické informace o látkách ze skupin antidepresiv a antiepileptik a řešené téma je aktuální s výrazným potenciálem pro další navazující výzkum.

K práci mám následující dotazy:

1. Pro práci byl vybrán model izolovaných prasečích mitochondrií z oblasti mozkové kůry. Nicméně výsledky jsou následně interpretovány také jako možný mechanismus vzniku nežádoucích účinků testovaných látek (prodloužení QT, metabol. efekty). **Předpokládáte rozdíl, pokud by byly v experimentu použity mitochondrie izolované z myokardu, jaterní nebo tukové tkáně?**
2. U různých inhibičních studií (transportéry, enzymy) se používají modelové inhibitory, aby bylo možné srovnat výsledek testované látky za konkrétních laboratorních podmínek. **Existují modelové inhibitory pro parametry testované ve Vaší práci?**
3. Vybrané látky byly testovány v *in vitro* modelu v mikromolárních koncentracích. **Jsou použité koncentrace klinicky relevantní?**
4. U řady látek je možné sledovat inhibici komplexů I-IV, nicméně produkce ATP zůstává nezměněna nebo její pokles není tak výrazný jako jsou inhibice jednotlivých komplexů. V diskusi zmiňujete možné zapojení adaptačních mechanismů. **Jaké konkrétní adaptační mechanismy mohou v použitém *in vitro* modelu přicházet v úvahu?**
5. V rámci sledovaných parametrů dochází ke změnám v řádu desítek procent. **Je známo, jaká je interindividuální variabilita v těchto parametrech u člověka, případně jak výrazná změna může být klinicky relevantní?**

Závěr

Disertační práce Mgr. Mateje Luptáka i přes výše zmíněné připomínky k formální stránce práce **prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji ji k obhajobě a k udělení titulu Ph.D. za jménem.**

V Brně dne 31.8.2023


doc. PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Farmakologický ústav

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita