

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Barbory Čechová v postgraduálním programu Neurověd

Název práce: Is adolescence a critical period for drug addiction in the laboratory rat?

Autor: Mgr. Barbora Čechová

Školitel: prof. MUDr. Romana Šlamberová, Ph.D.

Institute: Ústav Fyziologie, 3. Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Ve své disertační práci studentka hodnotí vliv metamfetaminu na behaviorální, kognitivní a neurochemické parametry u potkanů, kteří byli perinatálně, resp. v období analogickém třetímu trimestru u lidí, vystaveni chronické expozici metamfetaminu, neboli pervitinu. Práce vychází z teoretického pozadí laboratoře, kde se dlouhodobě problematice věnují, a navazuje tak na předchozí výzkumu v dané laboratoři. Práce má velmi srozumitelný design, primárně se snaží odhalit a popsat potenciální neurotoxicitu metamfetaminu v ekologicky validním schématu, se zohledněním přispění či protektivity faktorů prostředí. Vzhledem k tomu, že tyto environmentální faktory interagují s vývojem a v případě obohaceného prostředí například mají pozitivní vliv na rozvoj kognitivních funkcí, lze předpokládat, že mohou mít i protektivní vliv na případně neurotoxické účinky metamfetaminu. V práci je toto detailně v úvodu popsáno, a autorka se ve svých experimentech soustředí právě na deskripci těchto environmentálních faktorů, konkrétně z pohledu sociálního kontextu (sociální izolace vs skupinový vývoj) a z pohledu role vlivu obohaceného, stimulujícího prostředí a prostředí nestimulujícího. Navíc v práci hodnotí i roli podání drogy, tedy zdali přechází do mládeže cestou přímou, tedy podáním parenterálním, či podáním skrze mateřské mléko (tedy podáváním matkám mláďat). Autorka studuje v práci dvě související oblasti, jednak behaviorální impakt expozice metamfetaminu a vedle toho neurochemické změny. V behaviorálních testech hodnotí lokomoční aktivitu, habituaci, a kognitivní parametry jako je rozpoznání nového objektu či jeho pozice v otevřeném poli, či testování prostorové paměti v vodním bludišti. Neurochemických experimentech se soustředí na zhodnocení role dopaminu, serotoninu a glutamátu a roli oxidativního stresu indukovaného metamfetaminem na úrovni synapsí v striatu a hipokampu, tedy oblastech souvisejících jednak s účinky metamfetaminu a jednak klíčovými pro kognitivní funkce.

Vzhledem k velkému rozsahu práce z hlediska studovaných ramen a k faktu, že bylo nutno pracovat s mláďaty, kdy je obtížné predikovat úspěšnost početí a počty potkanů, navíc s ohledem na fakt, že je nutné provádět experiment kontinuálně včetně víkendů, je evidentní, že bylo odvedeno úctyhodné množství práce, které bezpochyby vyžadovalo nadstandardní nasazení. Úvod a diskuze jsou detailní, strukturované, cíle a hypotézy jsou jasně formulované, metodika je adekvátně popsána. V úvodu mám připomínky k anatomickému popisu dopaminergního a serotonergního systému, který bude uveden níže v otázkách. V main aims je pravděpodobně chyba v textu „whether improved housing conditions (enriched environment) can enhance the negative effects of MA in early postnatal development.“, kterou

National Institute of Mental Health, Modern research and clinically oriented Centre for Mental Health.

Address: Topolová 748, 250 67 Klecany www.nudz.cz [✉ podatelna@nudz.cz](mailto:podatelna@nudz.cz)

Office of the Director: [☎ +420 283 088 409-10](tel:+42028308840910) [✉ sekretariat@nudz.cz](mailto:sekretariat@nudz.cz)

Clinic: [☎ +420 283 088 244](tel:+420283088244) [✉ ambulance@nudz.cz](mailto:ambulance@nudz.cz)

Bank: Czech National Bank, Prague, **Bank account:** 25234081/0710, **IT:** 00023752, **TIN:** CZ00023752

Data box: uehpcbb

považuji za přehlédnutí neb je následně deklarována správně v testovaných hypotézách: „Enriched environment during the preweaning period has a positive effect on the long-term effects of early postnatal MA exposure“.

Z hlediska designu, i přes velkou náročnost všech experimentů, $n=8$ na skupinu jsou hraniční velikosti skupin pro rozsáhlé srovnávání pomocí trojcestné ANOVA. V rámci prezentace části výsledků bych volil trochu jinou strategii nežli prezentace formou mnoha tabulek, které jsou obtížně čitelné, např. nějaké formy matic, či heatmap apod, jinak je poměrně náročně se vzhledem ke komplikovaném designu ve výsledcích zorientovat.

Diskuze je obsáhlá a reflektuje všechny výsledky, které překvapivě nepotvrdili zásadní roli metamfetaminu na řadu parametrů, naopak silnější vliv prostředí. Překvapivým zjištěním je fakt, že obohacené prostředí zhoršovalo některé parametry, což je v kontradikci s původní hypotézou.

Jako celek hodnotím práci jako kvalitní, která má mírné nedostatky stran prezentace výsledků, ale to neznehodnocuje její celkový význam. Po stránce formální ji vnímám také bez zásadních problém (stran rozsahu struktury apod.). Jako oponent doporučuji ke schválení disertační práce a k získání titulu PhD.

Otázky:

- 1) Může autorka popsat anatomii dopaminergního a serotonergního systému? Ve své práci uvádí, že jsou dopaminergní neurony ve frontálním kortexu a serotonergní neurony v hypothalamu. Pokud je mi známo, anatomie těchto dvou systémů je jiná, a v těchto oblastech jsou pouze receptory a axony a ne těla těchto neuronů.
- 2) Z klinického kontextu lze vysledovat, že děti matek závislých na drogách mají ADHD. Nasvědčují data z vašich experimentů tomu, že by tomu tak mohlo být v případě metamfetaminu?
- 3) Z metod jsem pochopil, že mláďata byla po porodu matkám odebrána, a pak navrácena k různým matkám, tak aby byl odpovídající poměr mužského a ženského pohlaví. Toto může být teoreticky další confounding stresující faktor pro vývoj mláďat. Jaký podle vás toto může mít vliv v kontextu vašich experimentů a hlavních výsledků?
- 4) V úvodu píšete, že uživatelé MA jsou náchylnější k rozvoji Parkinsonovy choroby v pozdějším věku. I když klinická data dle mých znalostí nejsou zcela jednoznačná, vaše nálezy ukazují výrazný deficit dopaminu v obou studovaných strukturách. Studovali jste u zvířat nějaké aspekty motoriky, nebo máte v plánu je evaluovat, stran možné souvislosti s rozvojem této poruchy?

V Bari 24.09.2024

MUDr. Tomáš Páleníček, PhD.