



Department of Pediatrics
Charles University, 1st Faculty of Medicine

Ke Karlovu 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
Tel./ Fax: + 420 224 910 478

Oponentský posudek

VLIV ANTIDEPRESIV A DEPRESIVNÍ PORUCHY NA MITOCHONDRIÁLNÍ FUNKCE

Disertační práce

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky
Doktorský studijní program „Neurovědy“

Mgr. Jana Hroudová
Psychiatrická klinika,
1. lékařská fakulta UK v Praze

Školitel: Prof. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.
Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Téma disertační práce

Disertační práce Mgr. Jany Hroudové řeší významnou psychiatrickou problematiku použitím unikátního souboru biochemických technik zaměřených převážně na biochemii mitochondriálních funkcí. Deprese a změny nálad jsou důležitým zdravotnickým i sociálním problémem. Biochemická problematika v psychiatrii je v laboratoři Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN pěstována již tradičně. Předkládaná disertační práce na tuto tradici navazuje a tvůrčím způsobem ji rozvíjí. Řešení problematiky vyžadovalo nejen píli, dokonalé zvládnutí baterie biochemických přístupů a systematičnost doktorandky, ale i kvalitní zázemí kliniky a bez pochyby návaznost na pečlivá pozorování školitele a řady dalších pracovníků kliniky.

Zpracování práce

Po stránce obsahové i formální má předložená disertační práce Mgr. Jany Hroudové vynikající úroveň. Je psána v anglickém jazyce, úsporným stylem, přesto je přehledná a velmi dobře dokumentovaná. Celkový rozsah předkládané práce je 120 stran. Práce je psána angličtinou na dobré úrovni, literární odkazy čítají úctyhodných 330 položek.

Práce je logicky členěna do šesti oddílů. Úvod do problematiky je velmi přehledný, obnáší celkem 34 stran a sestává se ze tří částí. Část první je věnována funkci mitochondrií se speciálním zřetelem ke studované problematice. Část druhá je věnována současným biologickým hypotézám poruch nálad. Část třetí je zaměřena na antidepresiva, stabilizátory nálady a jejich vztah k funkci mitochondrií. Oddíl metodologický ukazuje, že autorka biochemické metody studia mitochondriálních funkcí velmi dobře zná. Cíle práce jsou založeny na testování hypotézy, podle které změna funkce mitochondrií může souviset se vznikem poruch nálady, účinkem antidepresiv a stabilizátorů nálady a tyto změny mohou být vztaženy k jejich výsledným terapeutickým účinkům. Jmenuji alespoň některé důležité nálezy předložené disertace.

Antidepresiva s různými primárními biochemickými účinky (vztahovanými k jejich účinkům terapeutickým) inhibují aktivitu monoaminoxidasy a zasahují tak do metabolismu monoaminových neurotransmiterů; stabilizátory nálady aktivitu tohoto mitochondriálního enzymu neovlivňují. Různá antidepresiva zvyšují nebo nemění aktivitu citrát syntasy. Antidepresiva, ale ne stabilizátory nálady jsou účinnými parciálními inhibitory mitochondriální respirace (komplex I a komplex II). Metody měření (respirace a aktivity mitochondriálních enzymů) byly úspěšně modifikovány pro vyšetření destiček nemocných s depresí před a po léčbě a u kontrol. Poměr fyziologické respirace a maximální kapacity přenosu elektronů systémem byl u nemocných s depresí výrazně zvýšen před léčbou i po ní ve srovnání se zdravými kontrolami. Doktorandka má za to, že tyto nálezy mohou odrážet zvýšenou úroveň buněčného stresu u nemocných s depresí.

Výsledky, které přímo souvisejí s předloženou prací byly dosud publikovány v pěti sděleních v časopisech oboru s IF (*Neuroendocrinology Letters* 2010a, 9 citací; 2010b, 5 citací; *Folia Biologica* 2010, 3 citace; *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011, 3 citace; *Toxicology Letters*, 2012, dosud bez citace). Celkový IF časopisů, ve kterých byla tato sdělení publikována, je 9,334. Každé prezentované sdělení je osobitým přínosem v oblasti biochemické psychiatrie a neurověd obecně. Aktuálnost řešené problematiky podtrhuje i skutečnost, že problematika byla a je řešena i v rámci několika grantových projektů.

Komentář:

Protože tato PhD studie vyústila do publikací, které byly otištěny v časopisech s IF, kde byly podrobeny recensnímu řízení, uzavírám proto, že nemám žádné podstatné výtky k textu PhD studie. Následující dotaz nemění nic na vysoké kvalitě předložené práce.

a) V metodologické části by bylo dobré charakterizovat studovaný soubor nemocných s depresí, pokud je možno i s popisem terapie, tím by bylo možné se pokusit alespoň o rámcovou korelaci naměřených dat u nemocných s výsledky *in vitro* pokusů.

b) Mohla by autorka spekulovat jaký dopad v kontextu celého organismu má díky antidepresivům snížená funkce systému oxidativní fosforylase (OXPHOS)?

c) Vidíte možnou praktickou využitelnost měření mitochondriálních funkcí v dostupných periferních elementech, tedy destičkách či lymfocytech jako eventuální indikátor léčebného zásahu antidepresivy či predikátoru možné terapeutické odpovědi?

Závěr:

Disertační práce Mgr. Jany Hroudové přináší originální poznatky v českém i mezinárodním kontextu.

V předložené disertační práci Mgr. Jana Hroudová prokázala předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji proto oborové radě doktorského studijního programu „Neurovědy“ práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.

Prof. MUDr. 
Klinika dětské psychiatrie a psychosomatiky
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

V Praze dne 14. srpna 2012.