

# Institute of Physiology AS CR

---

Ladislav Vyklický Jr., M.D., DSc.  
Department of Cellular Neurophysiology  
Institute of Physiology AS CR, v.v.i.  
Václavská 1083, 142 20 Prague 4

Telephone: (420) 24106 2450  
FAX: (420) 24106 2488  
E-mail: [vyklicky@biomed.cas.cz](mailto:vyklicky@biomed.cas.cz)  
<http://www2.biomed.cas.cz/d331/index.html>

## Oponentský posudek disertační práce

**Název práce:** Neurofarmakologie prostorové navigace a testy koordinace a flexibility v animálních modelech

**Autorka:** PharmDr. Iva Prokopová

Disertační práce byla zaměřena na studium vlivu podání antagonistů dopaminových, adrenergických a ionotropních glutamátových receptorů a vlivu knock-outu genu, kódujícího Nago-A, na učení, paměť a chování laboratorních potkanů. Výsledky získané behaviorálními testy naznačují, že současná aplikace podprahových dávek inhibitorů  $\alpha$ -adrenergických a  $\beta$ -adrenergických receptorů vedla k narušení prostorové paměti, na rozdíl od podání inhibitorů samostatně. Podobné výsledky přineslo současné podání antagonistů  $\beta$ -adrenergických a D2-dopaminových receptorů. Další výsledky ukázaly změny v kognitivních testech po podání blokátorů iontových kanálů NMDA receptorů a u potkanů s vyřazeným genem kódujícím Nago-A.

Úvodní kapitola disertační práce podává informace o receptorech pro neuropřenašeče a o animálních modelech duševních onemocnění. Podle mého názoru by bylo obtížné seznámit čtenáře s metabolismem jediného neuropřenašeče, typech receptorů, které aktivuje, jejich anatomickou lokalizací, fyziologickou úlohou, farmakologií a patologií. Autorka se pokusila o současný přehled hned tří přenašečů – dopaminu, noradrenalinu a excitační aminokyseliny glutamátu. Důsledkem je to, že úvod do disertace působí povrchně a v mnoha ohledech jen zkratkovitě. Nelze též nevidět, že obsahuje řadu nepřesností a faktických chyb. Podle mého názoru se autorka měla soustředit na to, co je podstatné pro výsledkovou část, a přivést čtenáře logicky k vysvětlení, proč si klade právě zvolené experimentální otázky. Další otázkou jsou odkazy na literaturu – některé odkazy jsou poměrně staré, vzhledem k rychle se vyvíjející vědní oblasti, ve které autorka pracuje. Podobně by bylo asi vhodné, aby se úvod do experimentální práce opíral především o originální práce, a ne o přehledy. Z rukopisu je zřejmé, že si autorka oblíbila některé přehledy, a ty pak cituje téměř v každém odstavci, a to někdy i bez vztahu k tématu, o kterém píše. Za ne zcela šťastné považuji věty, kde se autorka v množném čísle odkazuje na práce, kterých není autorkou, viz např. „V našich předešlých pokusech jsme demonstrovali ... Stuchlík a Vales“.

Cíle práce se formálně kryjí s příloženými pracemi a jsou srozumitelné. V disertační práci chybí kapitola Metody. Možná to přímo nevádí, ale pro čtenáře pracujícího v jiných, než behaviorálních neurověděch by bylo lepší, aby byly některé pojmy definovány a jednotně terminologicky užívány. Jedná se například o definice následujících pojmů: kognitivní schopnosti, čistě kognitivní deficit, nekognitivní působení, retence paměti, osvojení si úlohy, prostorové učení X prostorová navigace, reverzní úloha, procedurální funkce, „nucená“


aktivita, behaviorální flexibilita X adaptace, reverzní konfigurace, narušení akvizice, psychomimetický stav, behaviorální sensitizace, reverzní sezení, drobné kognitivní deficity, zachování naučeného engramu, latentní inhibice, kognitivní koordinace, perseverační chování. Současně by mělo být vysvětleno, na základě jakých testů bylo u experimentálních zvířat usuzováno na změnu daných behaviorálních funkcí.

Diskuse je psána srozumitelně. Z celkového zaměření práce je zřejmé, že Dr. Prokopová využila farmakologické a genetické manipulace u potkanů jako animální model lidských poruch a onemocnění. Je škoda, že se v diskusi příliš nevěnuje alespoň dílčímu srovnání výsledků získaných na potkanech s tím, co je známo z klinické praxe.

V textu se vyskytuje řada nepřesností, např. „pokles času“, asi by bylo vhodnější zkrácení doby, nebo „propranolol byl podán systematicky“, pravděpodobně spíše: „propranolol byl podán systémově; „blokátor“ – farmakologicky se jedná o skupinu látek, které „blokují“ iontový kanál – v případě metabotropních receptorů, jakými jsou  $\alpha$ -adrenergní receptory, je vhodnější termín antagonist.

Dosažené výsledky předložené v disertační práci přinesly původní nálezy, které byly publikovány v mezinárodních časopisech – včetně Behav Brain Res, Pharmacol Biochem Behav a Neurobiol Learn Mem. Dosažené výsledky studia PharmDr. Ivy Prokopové, obsažené v předložené disertační práci, přinesly původní nálezy odborné úrovně odpovídající postdoktorálnímu studiu a po formální stránce splňují kritéria, které si stanovila OR Neurověd pro obhájení titulu PhD. Doporučuji proto, aby PharmDr. Ivě Prokopové byl udělen titul Ph.D.

Praha, 24. července 2014



MUDr. Ladislav Vyklický DrSc.

V souvislosti s tématem práce mám dvě otázky:

Existuje řada farmakologických látek, které ovlivňují dopaminergní synaptický přenos a jsou klinicky užívané, podobně existují některé patologické stavy, které jsou podmíněné změnou exprese dopaminových receptorů nebo množstvím dopaminergních neuronů. Jak se mění kognitivní schopnosti u těchto pacientů?

Některé látky, které jste užili, mají nejen centrální, ale i systémové účinky – např. na krevní tlak. Jaký vliv má izolovaná změna krevního tlaku (a dalších systémových vlivů) na kognitivní výkonnost potkanů?