



Department of Pediatrics  
Charles University, 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine

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

## Oponentský posudek

# MOLEKULÁRNÍ ASPEKTY BIPOLÁRNÍ PORUCHY A SCHIZOFRENIE

Disertační práce  
Postgraduální doktorský studijní program „Neurovědy“

**MUDr. Pavla Stopková**  
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

**Školitel: Prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc**

### **Téma disertační práce**

Bipolární porucha a schizofrenie představují onemocnění se závažnou prognózou. Během posledních deseti až patnácti let došlo ve studiu těchto onemocnění k zavedení molekulárně biologických technik, popisu řady kandidátních genů a poznání nových funkcí některých metabolických drah i jednotlivých proteinů. Některé úseky chromozomů, vytypované jako kandidátní pro bipolární poruchu, se překrývají s takovými úseky pro schizofrenii, mezi jinými např. chromozomální úseky 10p12, 21q22 či 22q11. Proto i spojení studia molekulárních aspektů bipolární poruchy a schizofrenie. Disertační práce MUDr. Pavly Stopkové řeší problematiku na pomezí psychiatrie a řady dalších oborů, zvláště pak molekulární biologie, molekulární genetiky, biologie fosfolipidů, signálních proteinů a epidemiologie. Problematika je pojata velmi komplexně, řešení vyžadovalo neobyčejnou píli, obrovské pracovní nasazení, solidní znalosti, vytrvalost a systematickosti doktorandky a v neposlední řadě velmi kvalitní laboratorní zázemí i navázání na dlouhodobě řešenou problematiku svého školitele.

### **Zpracování disertační práce**

Po stránce obsahové i formální má předložená disertační práce MUDr. Pavly Stopkové vynikající úroveň. Práce má celkem 108 stran. Vlastní práce je prezentována na 74 stranách a je členěna do 12 oddílů. Po poděkování autorka předkládá úvod, v němž nás velmi přehledným a skvěle strukturovaným způsobem na devíti stranách uvádí do komplexní problematiky bipolární poruchy a schizofrenie na molekulární úrovni a shrnuje současný stav znalostí. Následně vytyčuje cíle své práce, které obsahují 5 položek. Následuje souhrn disertační práce v jazyce českém a anglickém. Výsledky pěti studií předkládané disertace jsou uvedeny zhuštěným, částečně tabelárním, ale velmi srozumitelným způsobem na 40ti stranách a jsou diskutovány zasvěceným způsobem v rámci každé popisované studie. Literární přehled obsahuje 150 položek. Následuje 34 stran příloh s 5 vlastními publikacemi.

### ***Cíle práce a jejich splnění, metody zpracování***

Vytyčené cíle práce byly jednoznačně splněny ve všech oblastech. Autorka prokázala hluboký vhled do problematiky soudobých molekulárně biologických a molekulárně genetických metod při studiu molekulárních podkladů bipolární poruchy a schizofrenie.

### ***Výsledky práce***

Autorka dokumentuje řadu prioritních pozorování. Každé presentované sdělení je osobitým přínosem s významnou reflexí do molekulární patologie bipolárních poruch a schizofrenie. Všechny uvedené práce byly publikovány v odborném písemnictví oboru, v časopisech s impakt faktorem mezi 1,989 až 6,159. Kumulovaný impakt faktor těchto prací je vysoký - 15,720. Jelikož každé sdělení prošlo před přijetím přísným recenzním řízením, je těžké něco dodat či vytknout.

**V této souvislosti chci vyzvednout, že u čtyř z pěti uváděných publikací, které jsou součástí disertace, byla MUDr. Pavla Stopková první autorkou.** Práce mají velmi dobrý citační ohlas, což svědčí o aktuálnosti řešené problematiky. Celkově byly tyto práce citovány již 42x, po odečtení autocitací 31x. Nálezy většiny uvedených prací byly nálezy prioritními v rámci celé ČR i Evropy.

### **Komentář:**

**K předložené práci nemám žádnou výtku, spíše obecnou poznámku s dotazem na názor doktorandky:**

Pavel Katzel se spolupracovníky ve velmi elegantní studii (Schizophrenia Res 2005; 79:157-173), kterou doktorandka cituje, analyzoval genovou expresi v různých oblastech (nikoliv jen v dorsolaterální prefrontální kůře) mozku kontrol a zesnulých s dg. schizofrenie. Pozoroval výrazné změny v expresi genů spojených s oligodendrocyty a myelinem. Největší rozdíl vůči kontrolám byl pozorován v expresi genů spojených s diferenciací glie, struktury myelinu a v genech kodujících adhezní proteiny účastníci se axogliálních kontaktů. Proč obsáhle cituji nálezy této pozoruhodné studie? I když je zaměření doktoradky cíleno spíše ke kinázám, uvažujete o rozšíření vaší práce i tímto směrem? Velmi podstatné podněty ve studiu genové exprese vzešly ze studií exprese přímo v mozkových strukturách. Jaký je názor doktorandky na možnost postihnout některé z těchto změn ve studiu celogenové exprese v periferní krvi nebo jednotlivých skupinách nukleárních elementů z periferní krve? Jakým způsobem by bylo nejlepší postihnout rozdíly v nálezech variant/polymorfizmů ve vybraných genech při studiu genomové DNA s orgánově, resp. buněčně specifickou expresí genů, které mohou být podstatné pro patogenezu psychiatrických onemocnění, v případě předkládané studie pro onemocnění schizofrenií a bipolární poruchou?

Dr. Stopkové se podařilo ve studiu bipolární poruchy a schizofrenie zúročit dlouholeté zkušenosti z oblasti molekulární biologie a medicíny, propojit pohled fenotypový s analýzou genetickou a dát problematice nový rozměr. Přínos doktorandky je v této oblasti psychiatrie v českém kontextu zásadní. Možnost vlastní výzkumné práce na „Department of Psychiatry and Behavioral Science, Division of Psychiatry Research, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA a spolupráce s Beer Yaakov Mental Health Center, Sacler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Izrael, obzory doktorandky výrazně rozšířila a umožnila zasvěceně komunikovat s řadou dalších pracovníků výzkumu i praxe.

Výše uvedená řada originálních sdělení, publikovaných v důležitých časopisech oboru, ukazuje na dokonalé zvládnutí přístupů, jež vedly k úspěšnému řešení disertační práce a dokumentuje schopnost Dr. Stopkové publikovat v odborném domácím i zahraničním tisku.

**Závěr:**

***Disertační práce MUDr. Pavly Stopkové přináší originální a významné poznatky s výrazným přínosem pro studium molekulárních podkladů bipolární poruchy a schizofrenie na úrovni národní a mezinárodní. V předložené disertační práci MUDr. Pavla Stopková zcela nepochybně prokázala předpoklad k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji práci přijmout v předložené formě jako podklad pro udělení titulu „PhD“ za jménem.***



V Praze, dne 16. srpna 2007

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

