



Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Iveta Vojtěchová

Poruchy paměti a kognitivní koordinace u potkaních modelů neuropsychiatrických onemocnění

Oponent: Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN

Disertační práce Mgr. Ivety Vojtěchové má 150 stran, a na konci jsou navíc vloženy full texty 4 publikací. Skládá se ze Seznamu zkratk – 2 strany, Předmluvy – 2 strany, Teoretického úvodu do problematiky – 45 stran, Experimentální části 47 stran a Přehledu literatury - 32 stran. Nakonec jsou vloženy 4 publikace se vztahem k disertační práci, kdy na 2 z nich je uchazečka první autor. Experimentální část je dále dělena na Cíle, Přehled publikací a pak je vždy pojednána zejména metodická část jedné ze 4 publikací které jsou podstatou předkládané práce. Na konci je závěr a shrnutí.

Práce se zabývá charakterizací rozsahu poškození kognitivních funkcí ale i dalších behaviorálních a případně i motorických projevů u vybraných potkaních modelů Alzheimerovy nemoci (potkan McGill a Samaritan) a schizofrenie (jako model je zvolena prenatální a postnatální aplikace lipopolysacharidu stimulujícího bakteriální infekci).

Cíle a hypotézy jsou jasně a přehledně formulovány.

Výsledky práce prokazují u obou zvířecích modelů Alzheimerovy nemoci poruchu prostorové navigace, učení a kognitivní koordinace. U potkanů McGill je navíc poškozena motorická koordinace, rovnováha, anxiety a poruchy sociálního chování, což znamená že model dobře reflektuje i druhotné příznaky u pacientů s AN. Potkan McGill byl shledán jako velmi dobrý a validní model a potkan Samaritan byl označen za nadějný, nicméně hodný dalšího podrobnějšího probádání a k dalším cíleným pokusům.

V případě modelu schizofrenie, podání lipopolysacharidu potkanům po narození nezpůsobilo kognitivní deficit v dospělosti, ale vedlo k emocionálnímu narušení. Vzhledem k tomu, že jiné poruchy zjištěny nebyly, není validita tohoto modelu ve vztahu k schizofrenii jednoznačná. Pozorované příznaky nejsou specifické a vyskytují se nejen u schizofrenie ale i u jiných onemocnění. Naproti tomu podání prenatální představuje validní model negativních příznaků schizofrenie. Byla zaznamenána vyšší úleková reakce, deficit inhibice, snížená sociální interakce a změny v komunikaci, anxiety a snížená aktivita. Tyto změny byly ale heterogenní ve vztahu k pohlaví a věku a naznačují možný překryv s autistickým spektrem. Kognitivní změny u tohoto modelu ověřit možné nebylo, neboť úlohu nezvládla ani kontrolní skupina.

Formální úroveň:

Členění disertační práce není úplně obvyklé, ale přehlednost a logika je zachována.

Stylistická úroveň:

Písemný projev je vysoce odborný, přitom však srozumitelný. Práce s českým jazykem je vynikající a celkově práce obsahuje minimální množství překlepů. Velmi vhodným doplňkem jsou některá schémata a obrázky.

Aktuálnost tématu:

Tématiku práce považuji za vysoce aktuální. Problematika konstruktivní, fenomenologická a prediktivní u animálních modelů je nad míru aktuální v souvislosti s četnými neúspěchy při

vývoji nových léků na Alzheimerovu nemoc a schizofrenii. Autorka tato omezení velmi dobře popisuje, diskutuje a současně dává do kontextu v tom smyslu, že zcela se bez animálních modelů obejít zatím nelze.

Splnění cíle disertační práce: Autorka přispívá k současnému stavu znalostí o animálních modelech Alzheimerovy nemoci a schizofrenie, jejich variabilitě a translačním přínosu. Vytýčené cíle disertace lze považovat za splněné.

Metodika zpracování:

Zpracování tématu vychází vždy z dostupných údajů a existující literatury o srovnatelných studiích, které dále kreativně je rozvíjí.

Výsledky disertace s uvedením jaké nové poznatky práce přinesla:

Základem práce jsou 4 publikace s IF, na 2 z nich je uchazečka jako první autor. Hlavní zjištění práce jsem uvedl výše.

Význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy:

Výsledky práce podporují současné poznatky, že animální modely jsou nedílnou součástí výzkumu a vývoje léků u neuropsychiatrických onemocnění. Tyto modely mají však své limity v obecné rovině srovnání lidského a zvířecího mozku, ale i ve vztahu k subtypům jednotlivých onemocnění – například genetické zvířecí modely AN jsou blíže autozomálně dominantní formě AN a vzdálenější sporadické formě AN, která však zodpovídá za více než 95% případů. Ještě výraznější mohou být výzvy ve vztahu k výzkumu schizofrenie.

K disertační práci mám připomínky a dotazy:

Použití zkratky AD pro Alzheimerovu nemoc není úplně vhodné, neboť implikuje demenci. Alzheimerova choroba je dnes chápána jako kontinuum s dominantním preklinickým stadiem, časným klinickým a jen menší množství času setrvá postižený ve stadiu demence.

Překlepů je minimum ale několik se jich v textu vyskytuje, např. str. 27 „rozprostředný“, str. 28 „founknutí“.

Str. 22 – řazení pracovní paměti jako střednědobé není úplně obvyklé, šlo by řešit větší citační podporou.

Str. 38 - celosvětové počty pacientů s ACH jsou sice podloženy citací, ta však nereflektuje všeobecný konsenzus mezinárodních organizací a číslo je 2-3x podhodnoceno.

Dotazy:

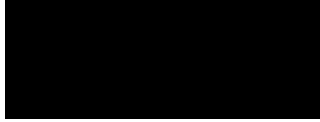
1) V souvislosti s lékem aducanumab (ADUHELM), který je v textu velmi pěkně zmíněn, se používá pojmu „reversní translační medicína“. Animální modely hrály při vývoji tohoto léku menší roli než v jiných případech. Mohla by autorka zkusit tento pojem blíže vysvětlit?

2) V návaznosti na mou kritiku uváděného celosvětového počtu pacientů s ACH – Mohla by autorka uvést kolik pacientů přibližně trpí ACH v ČR?

Závěr: Disertační práce Mgr. Ivety Vojtěchové má vynikající úroveň, je velmi aktuální, odráží znalost problematiky, široký přehled o patofyziologii neuropsychiatrických onemocnění, schizofrenie a animálních modelech těchto onemocnění. Tato disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci, a splňuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy na 1. LF UK pro

udělení titulu Ph.D. **Disertační práci Mgr. Ivety Vojtěchové proto doporučuji k udělení titulu Ph.D.**

S pozdravem



Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., FEAN
Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol
V úvalu 84
15018 Praha 5

V Praze dne 9.12.2021