

V Plzni dne 8.8.2023

MUDr. Karel Ježek, PhD.

Laboratoř experimentální neurofyzologie

Biomedicinské centrum

Lékařská Fakulta v Plzni

Univerzita Karlova

Alej Svobody 1655/76

32300 Plzeň

Oponentský posudek dizertační práce „Kognitivní flexibilita ve vybraných animálních modelech psychiatrických onemocnění“ Mgr. Martiny Janíkové

Patofyzologie psychiatrických onemocnění je vědeckou oblastí, v níž jsou naše znalosti v porovnání s jinými onemocněními značně limitované. Je to jednak dáno charakterem postiženého systému – mozkových oblastí pokrývajících vyšší nervovou činnost, kde vlivem složitosti oproti ostatním tělesným soustavám zaostávají i poznatky o jeho fyziologické činnosti. Dále, narážíme zde na neadekvátnost zvířecích modelů, u nichž jsou paralely s lidskými psychickými kvalitami, postiženými v psychiatrických diagnózách, značně chabé. V neposlední řadě je problematickou otázkou i jak tyto patologie experimentálně vyvolat, neboť je často sporná jejich přirozená existence u používaných pokusných zvířat. Toto je jen zkratkovitě nastíněné spektrum aspektů, které témata výzkumu v předložené dizertační práci činí vysoce relevantními.

Dizertace je formulována v angličtině, má rozsah 115 stran a vztahují se k ní přímo čtyři ze třinácti publikací žadatelky. Ve dvou pracích tohoto výběru je Mgr. Janíková první autorkou. Vlastní text začíná úvodem do problematiky, pokračuje vytyčením cílů práce, čtyřmi zmíněnými reprinty, obecnou diskuzí, závěry, a končí souhrnem a seznamem referencí.

Úvod práce je srozumitelnou a systematicky organizovanou literární rešerší na hlavní téma dizertace, tedy fenomén kognitivní flexibility. V první kapitole autorka definuje a rozpracovává vlastní termín flexibility, v další přináší přehled metod jejího studia, následuje část se souhrnem dosavadních mechanistických poznatků o strukturálních a neurochemických souvislostech, pak kapitola věnující se klinickým aspektům problematiky a úvodní část je završena popisem modelů vybraných psychiatrických onemocnění na laboratorních hlodavcích. Úvod je psaný fokusovaným způsobem, je dostatečně obsáhlý, srozumitelně a systematicky členěný a vhodně rozlišuje poznatky klinických a experimentálních neurověd. Popisuje

základní konceptuální, patofyziologická a metodická hlediska. Vzhledem k tomu, že jde o dizertační práci, doporučil bych alespoň u klíčových konceptů, na nichž pak celý text stojí, uvést přímé odkazy na související seminální práce (např. kognitivní flexibilita – Scott, 1962). Osobnosti vědy, které položily základy či zásadně přispěly k formování současného chápání studovaných témat by zde měly být citovány přímo a nejen prostřednictvím jiných přehledových studií. Mimo tuto poznámku je referencování bohaté a důsledné.

V další části jsou definovány cíle jednotlivých studií. U každé z nich je krátce popsáno východisko a základní charakter experimentu. Co zde chybí, je formulace hypotéz, které každá z prací testuje. Vzhledem k tomu, že všechny publikace stojí na testování cílených farmakologických, genetických či jiných ovlivnění, hypotézy na jejich počátku nepochybně byly. V kapitole nazvané 'General discussion' jsou postupně shrnuty a podrobně diskutovány výsledky jednotlivých prací. Tato část, podobně jako úvod je velmi kvalitní a detailně rozebírá specifické výstupy testů v kontextu předchozích prací obdobně zaměřených laboratoří. Výsledky měření, které kontrastují s předchozími publikacemi jsou adekvátně detailněji interpretované. Vzhledem k uvedenému bych nicméně kapitolu doporučil nazvat spíše 'Specific discussion' či jen 'Discussion', neboť obecná témata se zde nediskutují, ani nejde o syntézu předložených prací a jejich širší rozbor.

Dizertační práce je pak završena závěrem, ve kterém se stručně rekapitulují hlavní výsledky, a seznamem referencí.

Přiložené prvoautorské práce reportují experimenty s klinicky používanými modulátory glutamátergního synaptického přenosu (GluSP). Jde o explorativní práce s cílem testovat, zda inhibice GluSP může napomoci léčbě obsedantně kompulzivních poruch (OCD), zejména těch, které nereagují na klasickou léčbu, spočívající v úpravě hladiny serotoninu v synaptické štěrbině. Hypotéza vycházela z pozorování, kdy u některých OCD pacientů byly identifikovány zvýšené hladiny glutamátu napříč různými oblastmi mozku. Inhibice GluSP by tak mohla symptomy OCD zmírnit. Výsledky překvapivě prokázaly, že oba preparáty mají u zvolených modelů OCD efekt spíše opačný, jak ve smyslu zhoršení příznaků perseveračních, tak kognitivních. Vzhledem k tomu, že testovaná farmaka podána samostatně podobný efekt nemají, autoři tato zjištění interpretují jako nově identifikovanou interakci mezi dopaminergním, resp. serotoninergním senzitivizačním modelem OCD a glutamátovým systémem. Všechny publikace jsou velmi dobré kvality a autorka v jejich přípravě sehrála klíčovou, resp. zcela relevantní roli.

Závěr:

Mgr. Janíková předloženými pracemi stvrdila schopnost zkoncipovat, metodicky naplánovat a prakticky provést vědecký experiment včetně statistického zpracování dat a následné interpretace výsledků. Během svého postgraduálního studia pak zvládla široké spektrum výzkumných technik.

Dle mého soudu je předložená práce a vědecké kurikulum Mgr. Janíkové zcela v souladu s nároky na udělení titulu PhD., a souhlasím s přistoupením k formální obhajobě. Po adekvátní reakci na dotazy doporučuji udělení titulu.

Dotazy:

Mechanismy obsedantně kompulzivních poruch jsou do značné míry stále neznámé. Jedním z příznaků OCD je kompulzivní kontrolování. Uvažovaná role paměti je v tomto případě zajímavě mnohvrstevná. Prosím rozvedte současné hypotetické role paměti v mechanismech tomto symptomu.

Jednou z výše použitých metod posuzování kognitivní flexibility byl tzv. 'reversal learning'. Paradoxně je reverzní učení jednodušší při masívním přetrénování původní odpovědi. Nezpochybňuje to jeho relevanci pro posuzování kognitivní flexibility? Popište tento efekt a uveďte jeho uvažovanou mechanistickou podstatu.

Děkuji,

Se srdečným pozdravem,

Karel Ježek