

MASARYKOVA UNIVERZITA v BRNĚ  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV  
Kamenice 5, 625 00 Brno

Brno, 1.9.2017

**Téma diplomové práce:** „Prenatální expozice metamfetaminu a její vliv na genovou expresi ve vybraných částech mozku pokusného potkana“

**Jméno studenta:** Bc. Anežka Tomášková

**Vedoucí práce:** RNDr. Hana Zoubková, Ph.D.

**Konzultant práce:** prof. MUDr. Marie Černá, CSc.

**Jméno oponenta:** PharmDr. Jana Rudá, Ph.D.

---

Diplomová práce se zabývá významným tématem neurovývojové toxicity metamfetaminu, a to na úrovni exprese genů. Práce přispívá nemalým dílem k rozšíření znalostí o účincích prenatální expozice metamfetaminu, je dobře metodicky uchopena a výsledky jsou prezentovány jasně a přehledně. Text je psán jazykem odpovídajícím jeho účelu, poměrně extenzivní, ale logicky členěný a čtivý. Vysoký počet referencí ukazuje na autorčinu schopnost dobře pracovat s literaturou. Po formální stránce je práce rovněž zpracována kvalitně.

K diplomové práci mám následující připomínky:

Abstrakt ani cíle nedefinují, o jaké geny se jedná, s čím souvisejí, podle čeho byly vybrány, apod. Tento problém má ostatně celý text. Je jasné, že vzhledem k tomu, že práce byla umožněna projektem GAČR, studentka neměla kontrolu nad tím, které geny budou zahrnuty. V práci ale chybějí informace, proč byly tyto geny zvoleny. Jejich krátká charakteristika je uvedena na konci teoretické části (str. 36-37), ale zdůvodnění jejich zkoumání chybí. Např. proč právě DRD3? Kolektiv prof. F. Draga se tématem D3 receptorů dlouhodobě zabývá, ale práce jejich výsledky cituje minimálně.

Str. 5 uvádí jako poslední hledisko třídění drog Mezinárodní klasifikaci nemocí, chybějí ale detaily, které jsou uvedeny všude jinde. Následující doslovná citace z webu drogovapora.cz není uvedena žádným textem a účel jejího uvedení v textu tedy není zcela jasný. V dalším textu se autorka zabývá rozdělením drog podle jejich účinků a podle mezinárodní klasifikace. Důvod je mi zřejmý, ale pro přehlednost a logickou návaznost textu by autorka mohla krátce vysvětlit proč.

Teoretická část se zdlouhavě věnuje popisu mechanismů účinku a klinických příznaků široké škály návykových látek, ale teprve kapitola 3.2.2.1 (str. 19) se dostává k tématu experimentu, prenatální expozici metamfetaminu. Další části by bylo vhodné více rozvést, klidně na úkor dlouhého úvodu, který je pojat zbytečně široce.

Diskuse je poněkud krátká, vzhledem k tomu, kolik existuje související literatury. Není mi jasná formulace v prvním odstavci diskuse: „Pro účely této diplomové práce by vybrány geny DRD3, TACR3 a FOXP2, a pokusit se potvrdit hypotézu, že je jejich exprese změněna v mozku u dětí závislých matek. Pokusila jsem se zhodnotit jejich možné asociace s psychomotorickým vývojem a

MASARYKOVA UNIVERZITA v BRNĚ  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV  
Kamenice 5, 625 00 Brno

případným orgánovým postižením těchto dětí.“ Celá práce je na zvířatech, znamená to tedy, že autorka se klinickým studiím věnovala dříve a tato práce navazuje na její výsledky?

Dále se v diskusi hovoří o možné souvislosti TAC3 s nízkou porodní hmotností vlivem špatné perfuze placenty. Je škoda, že tato korelace (nebo alespoň konstatování rozdílu tělesné hmotnosti MA a SAL potomků) není v práci zahrnuta, přičemž výsledky pravděpodobně byly k dispozici.

Diskuse se hodně zabývá klinickými údaji, což vzhledem k jejímu rozsahu neposkytuje mnoho informací přímo relevantních pro výsledky této studie.

K práci mám následující otázky:

1. Hlavní otázka: prosím, sumarizujte hypotézy, které vedly k volbě tří testovaných genů. Shodují se výsledky s očekáváním?
2. Počet testovaných zvířat byl  $n=8$  ve skupině. Z kolika matek tato zvířata pocházela? Nedávno jsem se setkala s připomínkou, že používat více mláďat od stejné matky není ve vývojových experimentech korektní. Jak to bylo ve Vaší studii? Zaznamenala jste nějaký efekt „hnízda“ (litter effect)? Byly výsledky sourozenců spíše podobné nebo byla jejich variabilita stejná jako u nepříbuzných zvířat?
3. Byly zjištěny rozdíly v tělesné hmotnosti MA potomků? Byly testovány neonatální reflexy? Očekávala byste změny ve výbavnosti reflexů u MA mláďat?
4. Diskuse uvádí v posledním odstavci hypotézu, že matkám byla podávána relativně nízká dávka MA (5 mg/kg), což je důvodem malého ovlivnění genové exprese. Potkani si ale operantně autoaplikují (model IV self-administration založený na spontánním příjmu drogy zvířetem) typicky dávky kolem 2 až 3 mg/kg. Dávka 5 mg/kg vyvolává asi 400% vyplavení dopaminu v nukleus accumbens shell a vede k silné stimulaci lokomoce a dokonce i ke stereotypiím. Prosím o vysvětlení.

**Závěr:**

Práce splňuje požadavky kladené na diplomové práce. Doporučuji k obhajobě a navrhuji hodnocení velmi dobře (2). Důvodem pro toto hodnocení je nepoměr velmi kvalitní technické stránky práce a nedokonalé vysvětlení souvislostí jejích výsledků s dostupnou literaturou.

PharmDr. Jana Rudá, Ph.D.