



## UNIVERZITA KARLOVA 3. lékařská fakulta

**Téma dizertační práce:** „Možné perspektivní využití ghrelinových mechanismů v terapii závislosti na opioidech“

**Jméno studenta:** PharmDr. Pavel Jeřábek

**Jméno školitele:** PharmDr. Magdaléna Šustková, CSc.

**Jméno oponenta:** prof. MUDr. Romana Šlamberová, Ph.D.

---

PharmDr. Pavel Jeřábek je autorem celkem 7 publikací s impakt faktorem, z toho na jedné publikaci je 1. autorem. Jedná se vesměs o kvalitní publikace spadající do druhého kvartilu (Q2), jedenkrát dokonce o publikaci v Q1.

Dizertační práce PharmDr. Pavla Jeřábka s názvem „Možné perspektivní využití ghrelinových mechanismů v terapii závislosti na opioidech“ je komplexní spis, který svědčí o vědecké vyzrálosti autora.

Předkládaná disertační práce se věnuje úzké problematice nového perspektivního výzkumného směru, kterým je studium možnosti využití ghrelinových mechanismů v léčbě závislosti na opioidech. Shrnuje nejzákladnější obecné principy neurobiologických mechanismů závislosti na návykových látkách a základní léčebné směry a postupy, které z těchto poznatků vycházejí.

Dizertační práce je sepsána na 97 stranách a její součástí jsou 3 publikace z let 2014-2016. V jedné z publikací je dr. Jeřábek prvním autorem. Dizertační práce je klasicky dělena na Úvod, Cíle a hypotézy, Metodiku, Výsledky, Diskusi a Závěr.

V Úvodu autor shrnuje dostupné znalosti o aktuální problematice závislosti na návykových látkách – základních mechanismech vzniku závislosti, neurobiologických mechanismech, základních současných léčebných přístupech, využití animálních modelů a moderních technik. Dále pak shrnuje význam hormonů regulujících příjem potravy a roli ghrelinu v závislosti na návykových látkách. Následují cíle dizertační práce, kterých je celkem 8. Vesměs se jedná o vliv premedikace GHS-R1A antagonistou na morfinovou závislost. Metodiky jsou popsány relativně stručně na 10 stranách, ale jsou doplněny adekvátními citacemi. V dalších kapitolách (Výsledky a Diskuse) autor shrnuje a diskutuje výsledky ze tří impaktovaných publikací, které jsou součástí dizertační práce. Jako zdroj informací je citováno 160 publikací s minimem citací prací z vlastní laboratoře. Citované publikace jsou vyvážené, jedná se jak o recentní publikace, tak i publikace původní, staršího data. Součástí dizertační práce je celkem 1 tabulka a 18 obrázků, které jsou ve značné míře shodné s obrázky v příložených publikacích (bohužel nejsou přeloženy do českého jazyka).

Výsledky dizertační práce PharmDr. Pavla Jeřábka jsou originální a přinášejí nový pohled na problematiku drogové závislosti na opioidech a její léčby. Prezentované neurochemické a behaviorální



výsledky dokládají významné zapojení ghrelinového signalizačního mechanismu v morfinem resp. opioidy indukovaných změnách v mezolimbickém dopaminergním systému, které jsou spojeny s procesy neurální odměny. Předložené výsledky tak podporují představu potenciálního využití ghrelinového antagonizmu v léčbě opioidní závislosti.


Drobným nedostatkem dizertační práce je nekonzistentní používání „s“ a „z“ v rámci českého jazyka, některé „amerikanismy“ v českém textu a použití počestělých latinských výrazů především v souhrnu dizertační práce („nukleus accumbens“). Pro snadnější pochopení aplikací jednotlivých látek v jednotlivých experimentech by pomohly časové osy. Rovněž obrázky by měli být výhradně české, pokud je dizertační práce psaná česky.

Závěrem možno konstatovat, že i přes určitou stručnost dizertační práce a drobná stylistická pochybení se jedná o hodnotné kompaktní dílo, které již bylo opublikováno ve 3 původních vědeckých publikacích v kvalitních mezinárodních impaktovaných časopisech. Všechny cíle dizertační práce byly splněny. Autor ve své dizertační práci prokázal schopnost samostatné vědecké práce se širokým přehledem v dané problematice a tím splnil požadavky kladené na dizertační práci v daném oboru. Dizertační práci PharmDr. Pavla Jeřábka hodnotím kladně a doporučuji ji k obhajobě před Oborovou radou (podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.) a posléze udělení vědeckého titulu Ph.D.

Měla bych dvě otázky:

- 1) Proč nebyla v práci použita metodika Vyvýšeného křížového bludiště, když jí autor uvádí mezi metodikami vhodnými pro testování drogové závislosti.
- 2) Autor správně uvádí, že ghrelin je orexigenní hormon, který má vliv na apetit, zvýšení příjmu potravy a s tím spojený nárůst tělesné hmotnosti. V práci jsem bohužel nikde nenašla hmotnostní křivky testovaných zvířat, ani jinou informaci o případných rozdílech mezi testovanými skupinami. Předpokládám, že docházelo k pravidelnému vážení zvířat, pro zjišťování aplikovaných dávek. Byly mezi skupinami rozdíly ve hmotnosti?

V Praze dne 17. května 2019

  
prof. MUDr. Romana Šlamberová, Ph.D.  
Ústav fyziologie  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy