



## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

**Masarykova univerzita**

**Uchazeč**

**Habilitační práce**

**Oponent**

**Pracoviště oponenta,  
 instituce**

Mgr. MVDr. Leoš Landa, Ph.D.

The effect of selected psychotropic substances on behavioural sensitization to methamphetamine in animal models

prof. RNDr. Aleš Stuchlík, PhD., DSc.

Fyziologický ústav Akademie věd České republiky, v.v.i.

Č.j./E.č.: .....

Datum/Čas - 3 -06- 2019 /.....

Počet listů dokumentu: 2

Počet příl. a listů/sv: 1

Počet a druh nelist.příloh: 1

Předložená habilitační práce Mgr. et MVDr. Leoše Landy PhD je zaměřena na vysoce aktuální téma behaviorální sensitizace vyvolané stimulačními psychotropními látkami, zejména metamfetaminem. V této oblasti autor v úvodu práce vyjasňuje koncepty sensitizace, zkřížené sensitizace, a jejich mechanismů, a dokládá přesvědčivě jejich existenci ve zvířecích modelech, s první studií z roku 1932 provedenou na kokainu a pozoruhodně také některé nálezy z oblasti studia lidských subjektů. Habilitační práce přesvědčivě dokládá robustní sensitizaci vyvolanou metamfetaminem v modelu hlodavců, a replikuje toto zjištění ve více studiích, což je v souladu s literaturou. Práce se dále zabývá účinky ligandů kanabinoidních receptorů (zejména CB1 podtypu, ale také ukazuje spíše negativní evidenci v případě CB2 receptorů), tedy receptorů pro endokannabinoidy, zejména anandamid a exogenní ligandy jako je tetrahydrokannabinol, methanandamid a další látky. Práce dokládá, že zejména agonista CB1 receptorů je schopen zvýšit citlivost k vyvolání behaviorální sensitizace metamfetaminem.

Práce se také věnuje účinkům těchto látek na behaviorální sensitizaci a *cross-sensitizaci* u potkanů a myši, které porovnává, a dokládá, že zatímco u myši je zkřížená sensitizace dobře pozorovatelná, u potkanů to tak není. Práce se rovněž zabývá účinky aplikace látek negativně ovlivňujících glutamatergní systém (zejména NMDA receptorový systém), tedy felbamátu, novějšího antiepileptika, a memantinu, používaného k léčbě Alzheimerovy nemoci. V případě felbamátu popisuje potenciaci behaviorální sensitizace metamfetaminem. V případě memantinu nebyla zkřížená sensitizace pozorována. Dále využívá ke studiu atypické antipsychotikum sertindol, který blokuje dopaminové D2 receptory a další receptory v mozku, a u kterého nedošlo k naplnění kritérií pro zkříženou sensitizaci. Práce také pomocí techniky kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT qPCR) sleduje kvantitativní změny v expresi (měřené na úrovni hladin mRNA) u CB1 receptorů pro endokannabinoidy, a D1 a D2 metabotropních dopaminových receptorů. V případě CB1 receptorů ukazuje po jejich stimulaci zvýšení hladin transkriptu a v případě D1 a D2 receptorů ukazuje zvýšení, resp. snížení hladin jejich mRNA po vystavení metamfetaminu, a to jak krátkodobě, tak dlouhodobě.

Práce je souborem devíti publikací v impaktovaných časopisech a dalších pěti prací přiložených jako appendix, opatřeným odborným komentářem. Po formální stránce tato habilitační práce podle mého soudu obsahuje veškeré potřebné náležitosti. Je psána velmi dobrou angličtinou s minimem nepřesností, a obsahuje potřebné náležitosti jako je obsah, seznam zkratek, anotaci, obecný úvod přehledně a čtivě shrnující problematiku a formulaci cílů práce. Dále následuje stručná charakteristika veškerých látek využitých ve studiích,

včetně vzorce, IUPAC jména, a krátké charakteristiky, doplněné o literární zdroje. Následně přehledně a za pomoci obrázků popisuje metody použité ve studiích, a to jak behaviorální techniky (test otevřeného pole a myši model agonistického chování a techniku RT-qPCR). Následně shrnuje výsledky studií a poté následují již anotované reprinty devíti publikací v časopisech, zaměřených zejména na neuroendokrinologii a veterinární medicínu. Práce dále ukazuje řadu prací *in extenso*, které se k disertaci vztahují, a na většině z nichž je doktor Landa prvním autorem. Seznam literatury obsahuje 109 položek a obsahuje zejména primární publikace. Habilitační práci uzavírá souhrn prací v appendixu.

Zvolené téma je z translačního hlediska vysoce aktuální, vzhledem k vysokému počtu uživatelů kanabisu a jeho produktů, a také stimulačních drog. Přístup k jeho řešení pokládám za velmi aktuální včetně multidisciplinarity, kdy se autor nevěnuje pouze behaviorálním změnám, ale také kvantitativnímu stanovení exprese genů pro vybrané neuropřenašečové a neuromodulátorové systémy a výborně hodnotím i po mém soudu precizně provedené testy v otevřeném poli s využitím přesného systému Actigraph a modelu agonistického chování. Pokud mohu z disertace soudit, výsledky jsou a původní kvalitní a jejich originalita a kvalita by měla být garantována recenzním řízením v cílových časopisech. Aplikovatelnost výsledků je podle mého názoru vysoká, protože by tyto modely mohly být využity i v preklinickém *screeningu* nových terapeutik a s jistou dávkou opatrnosti také pro interpretaci poznatků z lidské adiktologie. Formální a jazykovou úroveň práce hodnotím jako solidní, obsahuje jen málo drobných nepřesností. Práci by slušela i obecná diskuse, ale v tomto případě uznávám, že tyto sekce jsou již součástí publikovaných rukopisů.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

1. Vyvozovat z existence zkřížené sensitizace mezi CB1 agonisty a metamfetaminem o konopí jako *gateway drug*, je zajímavé, ale odpovídá to i epidemiologickým studiím provedeným u lidí? Nejsem adiktolog, ale před časem jsem zachytil diskusi na toto téma. Jak se dnes adiktologie na problematiku „vstupních drog“ dívá jaký je pohled autora jako výzkumníka zaměřeného na zvířecí modely?
2. Existují informace o tom, jakým způsobem by mohla modulovat kognitivní stimulace či socializace (hodně zjednodušeně jako určité modely kognitivně behaviorální terapie) fenomény pozorované v této habilitační práci, tedy sensitizaci a cross-sensitizaci?
3. Jsou z literatury známy údaje o synaptických mechanismech (např. ve vztahu k synaptické plasticitě) rozvoje behaviorální sensitizace a *cross-sensitizace*? Před časem jsem zachytil studii popisující redukci *cocaine drug-seeking* po selektivní inhibici proteinkinázy Mzeta, enzymu klíčového pro dlouhodobou potenciaci a řadu typů paměti, ale systematicky tuto oblast nesleduji.
4. Jak autor disertaci vidí stávající situaci ve svém oboru, moderní trendy a vizi do budoucnosti?

#### **Závěr**

Habilitační práce Mgr. MVDr. Leoše Landy, PhD „The effect of selected psychotropic substances on behavioural sensitization to methamphetamine in animal models“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Lékařská farmakologie**.

Brno dne **28. 5. 2019**

.....  
| podpis