

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

Jméno: prof. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava

MASARYKOVA UNIVERZITA Lékařská fakulta- podatelna	
Č.j./E.č.:
Datum/Čas	- 6 -06- 2019 /.....
Počet listů dokumentu:	3
Počet příl. a listů/sv.:	1 /.....
Počet a druh nelist.příloh:/.....

Habilitačná práca má formu komentovaného súboru deviatich originálnych prác a v prílohách je zahrnutých 5 prác – dve publikujúce originálne výsledky a 3 prehľadové práce. Uvedené práce spája jednotiacia línia výskumných otázok – štúdium a interpretácia fenoménu senzitivácie na psychotropné látky v animálnych modeloch. Je napísaná v anglickom jazyku.

V úvode kandidát opisuje koncept behaviorálnej senzitivácie s uvedením histórie vývoja konceptu. Je podmienený predovšetkým zmenami v mezolimbickom systéme a zahŕňa viacero neurotransmiterových systémov.

Cieľom experimentov bolo skúmať vzťah medzi endokanabinoidným systémom a behaviorálnou senzitiváciou a skríženou senzitiváciou a to facilitovaním alebo blokováním tohto systému. Výskum bol rozšírený o stanovovanie expresie receptorov.

Úvod, experimentálne metódy, použité látky sú opísané dôkladne a zrozumiteľne. Látky použité v experimentoch sú opísané v texte. Je opísaný princíp sledovania experimentálnych zvierat v otvorenom poli (open field test), model agonistického – antagonistického sociálneho správania u zvierat a laboratórna metóda – polymerázová reťazová reakcia – ktorá sa použila na identifikáciu expresie receptorov. Je veľmi pozitívne, že na konci úvodnej časti autor cituje novšie práce, ktoré súvisia s experimentálnym zameraním spracovaným v prekladanej práci.

Výsledky sú autorom zhrnuté na dvoch stranách – 21. – 22. textu práce. Predkladateľ konštatuje, že

- opakované podanie metamfetamínu vyvoláva mohutný efekt senzitivácie
- predliečenie agonistom CB1 receptorov spôsobuje skríženú senzitiváciu na metamfetamín
- antagonist CB1 receptorov potláča vyššie opísaný efekt
- tieto fenomény sú čiastočne odlišné u myši a potkanov
- podávanie CB1 agonistu zvyšuje expresiu CB1 receptorov v mesencefale u myši
- expresia D1 receptorov sa zvyšuje po prvej dávke metamfetamínu
- expresia D2 receptorov sa znížila po podaní metamfetamínu aj metanandamidu
- felbamát, ale nie memantín, facilitoval efekt metamfetamínu na rozvoj senzitivácie
- podávanie metamfetamínu spolu so sertindolom zvýšilo lokomotorickú aktivitu, ale nedosahovalo to kritériá pre behaviorálnu senzitiváciu
- predliečenie antagonistom CB1 receptorov (ACPA) neprinieslo konštantné nálezy vo vzťahu k senzitivácii

Nasleduje časť s komentovanými publikáciami autora na ktoré sa odvoláva zhrnutie výsledkov. Deväť prác zahrnutých do hlavnej časti prekladanej práce - bolo publikovaných



v časopisoch *Neuroendocrinology Letters* (2x 2006; 2011; 2012) a *Acta Veterinaria Brno* (2008, 3 x 2012, 2014).

Vzhľadom na skutočnosť, že sú to práce publikované v recenzovaných časopisoch i ich rozsah nebudeme ich v tomto posudku jednotlivo komentovať. Pri jednotlivých prácach je uvedený počet citácií bez autocitácií. Podľa Web of Science sa u viacerých prác počet citácií od odovzdania práce ešte zvýšil.

26 prác, ktoré autor uvádza v zozname publikovaných plnotextových zdrojov súvisiacich s obsahom predkladanej práce bolo publikovaných v rokoch 2003 až 2018, väčšina z nich v anglickom jazyku.

Na základe predloženej práce sa dá jednoznačne konštatovať, že predkladateľ sa systematicky venuje dôležitému fenoménu z pohľadu fyziológie, patofyziológie a farmakológie s presahom do klinickej aplikácie. Práce prispeli k poznatkom o dôležitých zákonitostiach, ktoré súvisia s procesmi ovplyvnenia funkčných neuronálnych dejov a dejov, ktoré sú spojené s užívaním psychotropných látok. Predkladaná práca má veľmi dobrú štruktúru, zrozumiteľnosť, komentáre k jednotlivým publikovaným prácam sú jasné, písané odborným štýlom, bez neprimeraných generalizácií a s rešpektom k sporným nálezom. Za dôležité považujem aj posun od observačných analýz – pozorovania správania zvierat v otvorenom poli – k stanovovaniu expresie receptorov v CNS, čo dáva poznatkom väčšiu hĺbku a priekaznosť.

Práce majú dostatočný citačný ohlas. Predpokladám, že ohlas nie je širší - čo sa týka oblasti a významu scietometrickej hodnoty citujúcich zdrojov - tak, ako by som vzhľadom na charakter výsledkov očakával, pre publikovanie prác v obmedzenom okruhu časopisov.

Celkovo je obsah prekladanej práce prínosný, svedčí o vedeckej aj publikačnej erudícii a schopnosti predkladateľa a zodpovedá požiadavkám kladeným pre vedecko – pedagogický titul docent.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Tak, ako je uvedené v práci, senzitivizáciu odráža v animálnych modeloch miera lokomotorickej aktivity. Ako sa vysvetľuje skutočnosť, že výsledkom hypersenzitivity systému odmeny (reward system) je zvýšená lokomotorická aktivita? Ponúka sa totiž aj možnosť útlmu po niektorých látkach – napr. po alkohole alebo opioidoch.
2. Autori Berridge a Robinson citovavni sa venujú konceptu zložiek „wanting“ a „liking“, ktoré sú relatívne nezávislé a sú spojené s odlišnými neuronálnymi systémami. Ako sa prelínajú experimentálne výsledky kandidáta s týmto konceptom?
3. Prenos poznatkov z animálnych modelov do klinickej aplikácie môže byť spochybňovaný – aj v predložených výsledkoch sú zaznamenané rozdiely medzi veľmi blízkymi druhmi laboratórnych zvierat. Aký postup, prípadne algoritmus, by predkladateľ navrhoval na prekonanie tohto problému a overenie výsledkov v medicíne?

Závěr

Habilitační práce Mgr. MVDr. Leoš Landy, Ph.D. „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.

V Bratislave 03.06.2019

podpis