

Univerzita Karlova	6479
Vytvořeno: 08.08.2022 v 08:35:48 Čj.: UKLFP/379165/2022-4	Odbor VV
Č.dop.: RR253354955CZ Listů: 4 Příloh: 0 Druh: písemné	Zprac.



OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce

„Psychiatric-relevant impairments in mouse models of spinocerebellar ataxias“

Autor: RNDr. Filip Tichánek
Ústav patologické fyziologie
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Ph.D. studijní program: Fyziologie a patologická fyziologie

Oponent: MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
Centrum hereditárních ataxií, člen
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a FN Motol v Praze

Problematika spinocerebelárních ataxií sahá hluboko do historie medicíny, kdy byly zařazovány mezi neurodegenerativní choroby, tedy progresivní, s nejasnou etiologií a bez možnosti cíleného terapeutického ovlivnění. Zlom v diagnostice autosomálně dominantních ataxií nastal kolem poloviny 90. let minulého století, kdy Harry Orr a Sandro Banfi z pracovní skupiny Hudy Zoghbiové v americkém Houstonu našli na 6. chromosomu gen, jehož mutace způsobuje spinocerebelární ataxii typu 1. Další geneticky determinované choroby z tohoto okruhu následovaly a v současnosti již počet dominantně dědičných ataxií překročil padesátku. I když by se třicet let výzkumů mohlo zdát dlouhou dobou, stále ještě neznáme všechny podrobnosti a dopady jejich mutací na organismus, a **proto je téma dizertační práce RNDr. Tichánka velmi užitečné a vítané k dalšímu zpřesnění znalostí o patofyziologických mechanismech i klinickém obrazu dědičných ataxií.**

Vlastní dizertační práce je proporcionálně rozložena do části teoretické (44 stran) a vlastní části výzkumné včetně diskuse a závěru (61 stran). Samotný text obsahuje 11 tabulek a 19 grafů, na závěr je uvedeno 19 suplementárních tabulek a 1 graf – vše s řádnými odkazy v textu. Nenašla jsem pouze Suppl. Data 1 (odkaz uveden na str. 80) a totéž plus Suppl. Fig. S4 (str. 83). Drobností je omyl v číslování podkapitol v kapitole 6 (strana 109 a 110 – dvakrát podkapitola 6.4). Pozoruhodný je obsah 659

adekvátních referenčních zdrojů, na které autor v textu odkazuje. Práci doplňuje seznam 8 článků, vztahujících se k tématu, jichž je RNDr. Tichánek autorem nebo spoluautorem.

V teoretické části se autor věnuje v souladu s tématem práce kromě základních motorických mozečkových funkcí převážně výskytu psychických změn při postižení mozečku. Poněkud diskutabilní by mohla být z pohledu neurologa kapitola „Cerebellar diseases“, která se, mimo jiné, velmi krátce zabývá získanými chorobami mozečku. Pokud již autor tyto nemoci uvádí, bylo by vhodné zmínit, zda se i zde manifestují psychické změny a jaké (např stavy po operaci vermis cerebeli vyvolávají u některých pacientů přechodný mutismus, apod.). Kapitola dále obsahuje podkapitulu 2.4.2 *Hereditary cerebellar ataxias* a vzápětí samostatnou podkapitulu 2.4.5. *Spinocerebellar ataxias*, což jsou v podstatě překrývající se pojmy, užívané autory s různou specializací (neurologové, genetici, fyzioterapeuti, fyziologové, patofyziologové, anatomové atd.). I když autor uvádí jak klasifikaci genetickou, která užívá arabské číslice (uvádí SCA1-47), tak klasifikaci klinickou, která se od dob Hardingové (90. léta minulého století) uvádí pod římským číslováním (ADCA I-III), rozumně blíže tuto problematiku nerozvádí, protože celosvětově v tomto pohledu není a zřejmě ani nebude soulad. Je škoda, že při tak rozsáhlém uvedení zdrojů chybí v této části zásadní práce Anity Elizabeth Hardingové (*Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. Adv Neurol. 1993;61:1-14.*), autor cituje jen pozdější práce, které z tohoto článku vycházejí.

Nicméně je třeba ocenit, že RNDr. Tichánek, který není absolventem lékařské fakulty, prostudoval i práce, týkající se problematiky psychiatrických chorob ve vztahu k mozečku včetně schizofrenie, obsesivně-kompulzivních poruch, úzkostných poruch, podrobněji pak syndrom poruchy pozornosti a/nebo hyperaktivity (ADHD) a autismu. K širší diskusi by byla otázka, zda ADHD a autismus lze označovat jako samostatná onemocnění, nebo zda na tyto jednotky pohlížet jako na symptomy dalších chorob – jak získaných, tak hereditárních.

Praktická část měla za úkol prostřednictvím experimentů na myším modelu selektivní olivocerebelární degenerace (Lurcher) a myším modelu SCA1 odpovědět na otázky, týkající se mechanismu a podstaty psychiatrických problémů u spinocerebelárních degenerací. Cíle práce a hypotézy jsou logicky rozpracovány ve 3. kapitole, 4. a 5. kapitola je věnována vlastním pokusům, které jsou srozumitelně popsány, dokumentovány v tabulkách i grafech a výsledky statisticky zpracovány.

V diskusi rozebírá autor jednotlivé výsledky provedených experimentů. K bodu „6.1 Kombinovaný efekt poruchy vizu a cerebelární degenerace“ bych chtěla podotknout, že data, která potvrzují minimální vliv poruchy vizu na rovnovážné funkce u obou typů myší jsou v souladu s klinickým vyšetřením v humánní medicíně a dokumentují, že u obou typů myší je porušen mozeček, nikoliv jeho spinocerebelární spoje. V klinické praxi lze při vyšetření stability stoje při otevřených a zavřených očích

rozlišit postižení cerebelární (při obou modalitách stoje minimální nebo jen zcela mírné titubace), od postižení spinocerebelárních drah (po zavření očí nápadné titubace až pád; ze spinocerebelárních ataxií zejména ataxie Friedreichova) a postižení periferního vestibulárního systému – pády typicky k určité straně. Je však pravda, že postižení spinocerebelárních drah v různém stupni nacházíme i u pacientů s autosomálně dominantně dědičnými ataxiemi – jedná se o vlastní zkušenost z praxe, výsledky jsme zatím souhrnně nepublikovali.

V závěru práce jsou v souladu s cíli a hypotézami shrnuty získané výsledky, poukázáno na unikátní výzkum psychických abnormalit na myším modelu SCA1, ale jsou uvedeny i nabyté zkušenosti, které provokují potřebu dalších testů. Velice zajímavým výsledkem je prokázaná hipokampální degenerace u SCA1 myši. Jak autor správně doporučuje, bylo by vhodné tento výsledek ověřit v humánní medicíně. V rámci Centra hereditárních ataxií 2. LF UK a FN Motol bylo by možné verifikovat tuto skutečnost např. volumetrií hippokampu v rámci vyšetření magnetickou rezonancí mozku SCA1 pacientů. Problémem je velmi malý počet žijících českých pacientů, kteří jsou většinou již v pokročilém stadiu onemocnění a nemají o spolupráci na výzkumném projektu zájem. Nicméně v rámci evropské spolupráce má tato myšlenka jistě budoucnost a budeme ji iniciovat (Centrum hereditárních ataxií je členem evropské referenční sítě pro vzácná neurologická onemocnění (ERN-RND)).

K diskusi je bod 6 závěru práce, kdy autor uvádí, že psychiatrické problémy ovlivňují u pacientů s SCA progresi onemocnění. Domnívám se, že s tímto tvrzením by bylo možné úspěšně polemizovat. Je sice pravda, že jsou práce, které uvádějí souvislost mezi depresí a zmenšováním hippokampu, ale není jednoznačně potvrzeno, že by psychické změny provokovaly urychlení degenerace. Jedná se jistě o subjektivní zhoršení kvality života pacientů, i když někdy určitá dezinhibice chování nemusí být jednoznačně pro pacienta ke škodě – např. umožňuje lepší přístup k potřebné intenzivní fyzioterapii, která prolounguje dobu aktivní hybnosti pacienta. Předcházení psychických změn před motorickou manifestací choroby se vyskytuje i u dalších genetických onemocnění – například u peroxizomální adrenoleukodystrofie; u jiných chorob jako je Krabbeho leukodystrofie, metachromatická leukodystrofie a další jsou pro adultní formy typické právě relativně izolované psychiatrické příznaky, a proto zůstávají pacienti bez stanovení základní diagnózy a možnosti genetické prevence v rodině.

Naprosto souhlasím s tím, že kromě hledání cílené genové léčby by bylo třeba se pokusit o zmírnění psychiatrických/psychických (více než 60 % pacientů s depresí trpí i úzkostí apod.) problémů pacientů se spinocerebelárními ataxií. Bohužel to bude spíše otázka pokusů, protože antidepresiva působí různým mechanismem – upravují pokles katecholaminů a serotoninu na synapsích limbického systému (inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (např. SSRI), nebo inhibitory degradace monoaminů (inhibitory MAO), ale např. ketamin působí na glutamátové receptory, lithium na fosfoinositidovou signální dráhu; ve hře jsou i různé další modulátory, antidepresiva mohou působit i

cestou ovlivnění genové exprese. Testování různých druhů antidepresiv na specifickém myším modelu a vytipování optimálního přípravku pro tu kterou mutaci (chorobu) by mělo jistě smysl pro komfort pacientů.

Otázky k diskusi:

1/ V České republice je t.č. z okruhu spinocerebelárních ataxií nejvíce pacientů s Friedreichovou ataxií a SCA2. Co kromě financí brání pořízení odpovídajících mutovaných myší k testování např. psychiatrické léčby u těchto chorob?

2/ Zvažoval jste možnost „léčby deprese“ Vašich Lurcher a SCA1 myší? Zajímá mne, zda existuje nějaké antidepresivum, jehož dávkování by se mohlo přizpůsobit myšimu organismu tak, aby byla dávka srovnatelná s humánní medicínou. A stačí pouze přepočítat dávku?

3/ Máte nějaké zkušenosti s aplikací kognitiv SC1 nebi Lurcher myším?

Závěrem lze shrnout, že student RNDr. Filip Tichánek ve své dizertační práci splnil zadané cíle a prokázal tvůrčí schopnosti při volbě cílů, hypotéz i metod zpracování. Část výsledků práce je celosvětově unikátní a ukazuje cestu ke zlepšení nejen dalšího poznání spinocerebelárních ataxií, ale i symptomatické léčbě ataktických pacientů. Práce splňuje požadavky kladené na dizertační práce

a plně ji doporučuji k obhajobě.

V Praze, 1. srpna 2022

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.