

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

Zpráva ze stáže

Organizace a způsob výuky biomedicínské adiktologie v rámci postgraduálního studia oboru neurověd a adiktologie na vybraných univerzitách na východním pobřeží USA

Destinace:

USA, stát Massachusetts, Boston – Tufts University, Katedra psychologie

USA, stát NY, New York – NYU Langone Medical Center

1

Vypracovala:

PharmDr. Magdalena Šustková, CSc.

Klinika adiktologie, 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

sustkova@adiktologie.cz

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

Obsah

1. Průběh stáže a její cíle	3
1.a. Program stáže.....	5
2. Tufts University Medford/ Boston – Department of Psychology – Laboratory of Psychopharmacology (13. – 17. 7. 2014)	6
2.a. Laboratory of Psychopharmacology - lidé a zdroje.....	8
2.b. „Journal meeting of the Department“ – setkání Laboratoře nad odbornou literaturou (14. 7. 2014).....	10
2.c. Pracovní schůzky nad výzkumem dvou pracovních týmů Laboratoře – 14.-15. 7. 2014	11
1.a.i. Výzkumné aktivity Laboratoře Psychofarmakologie – zaměření na výzkum závislosti Chyba! Záložka není definována.	
1.a.ii. Magisterský studijní program v oboru psychologie/psychofarmakologie – zaměření na výzkum závislostí	Chyba! Záložka není definována.
1.a.iii. Doktorský studijní program vzdělávání na Katedře psychologie	Chyba! Záložka není definována.
1.a.iv. Doktorský studijní program v Laboratoři Psychofarmakologie – témata s výzkumem závislostí	Chyba! Záložka není definována.
1.a.v. Publikace Laboratoře Psychofarmakologie s problematikou závislostí ...	Chyba! Záložka není definována.
2.d. Účast v experimentech Laboratoře Psychofarmakologie – studenti v experimentální praxi - 13.- 17. 7. 2014.....	Chyba! Záložka není definována.
3. NYC Langone Medical Center New York (18. – 19. 7. 2014)	Chyba! Záložka není definována.
4. Závěr ze stáže	21

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

1. Průběh stáže a její cíle

Ve dnech 12. srpna - 20. července 2014 jsem uskutečnila odbornou stáž na Ústavu-Katedře Psychologie/ Department of Psychology, Tufts University v Bostonu (stát Massachusetts, USA) a dále, během zpáteční cesty jsem se seznámila i s biomedicínskými výzkumnými a výukovými možnostmi na NYU Langone Medical Center v New Yorku (stát NY, USA). Cílem stáže bylo zjistit, jakým způsobem probíhá postgraduální studium zaměřené na výzkum v oblasti biomedicínské adiktologie na vybraných ústavech/odděleních na vybraných univerzitách na východě USA.

Zajímalo mne především, jak je studium PGS na vybraných pracovištích organizované, jaké má součásti a povinnosti, jaká výzkumná témata jsou zpracovávána (zaměřila jsem se převážně na experimentální preklinický výzkum), jak daná témata zapadají do celkového výzkumného plánu ústavu/oddělení, jaký kolektiv se na ústavu/oddělení vyskytuje – kolik PGS, další studenti, pracovníci, vzájemné spolupráce atp., jaké jsou užívány finanční zdroje pro financování experimentální i jiné výzkumné práce studentů, zpracování a prezentaci dat atp., jakým způsobem jsou data prezentována..... atp. V rámci vlastní výuky jsem také sledovala propojení jednotlivých souvisejících oborů (medicína, psychologie, farmakologie, neurobiologie, epidemiologie, klinické obory a jiné) u jednotlivých PGS.

Z hlediska praktického využití při zavádění/inovaci doktorského studijního programu adiktologie ve VFN a 1.LFUK v Praze byl zejména pobyt v bostonské Tufts University velice přínosný. Mohla jsem se zde seznámit velmi podrobně s každodenním během Ústavu psychologie, zúčastnit se prakticky celého týdenního běhu na ústavu. Účastnila jsem se veškerých pracovních schůzek, debat nad plány i

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

průběhem výzkumu i výuky i některých vlastních pokusů (samozřejmě v rámci zachování etických regulí pokusu...atp.) – viz podrobně dále.

Na pracovišti v New Yorku jsem v krátké několikahodinové sondě zjistila základní zaměření pracoviště a základní způsob vedení studia včetně experimentální práce – viz podrobněji dále.

Typ výzkumu, s nímž jsem se měla možnost na obou pracovištích seznámit, patřil do kategorie základního výzkumu – tedy přinášejícího základní informace o mechanismech účinků látek/drog, závislostních mechanismech a mechanismech přispívajících k rizikům užívání drog a k rozvoji závislosti atp. Získané informace jsou klíčové pro další výzkum a zároveň mohou přinést i nový pohled na zkoumanou problematiku, jež je v některých případech/za jistých okolností přímo přenositelná do adiktologické praxe (např. využití souvislosti poruch příjmu potravy a příjmu drog, různých typů stresu a užívání drog atp.). Takže i na úrovni tohoto výzkumu mají studenti na zřeteli budoucí praktické využití.

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

1.a Program stáže

DATUM	PROGRAM
12. 7. 2014	odlet Praha – přílet Boston
13. – 17. 7. 2014	stáž v Department of Psychology, Tufts University Medford, Boston – účast v běžném režimu laboratoře 14. 7. 2014 ráno – „Journal meeting“ - setkání celého týmu nad vybraným tématem – odbornými články 14. 7. a 15. 7. 2014 vždy odpoledne – dvě setkání pracovních skupin s různým výzkumným zaměřením nad probíhajícím výzkumem
18. 7. 2014	odlet do New Yorku
18. 7. 2014	stáž v NYU Langone Medical Center
19. 7. 2014	odlet NY
20. 7. 2014	přílet Praha

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2. Tufts University Medford/ Boston – Department of Psychology – Laboratory of Psychopharmacology (13. – 17. 7. 2014)

Tuftska universita, jež má v současné době asi má více než 160 -ti letou historii. Již od roku 1840 universalistická církev uvažovala o založení vysoké školy v Nové Anglii na východním pobřeží Ameriky. V roce 1852 bostonský obchodník Charles Tufts dal církvi darem 20 akrů půdy v ceně 20tis USD za účelem založení vysoké školy, čímž byla definována poloha university – jeden z nejvyšších kopců v bostonské oblasti, Walnutský kopec (ořechový) mezi Medfordem a Somerville. byla universita zbudována a od té doby nese jméno dárce „Tufts“. Základní kámen první budovy byl položen 1853 a roku 1854 skutečně začíná pravá historie university – „Tufts University“ byla slavnostně otevřena s jednou budovou, sedmi studenty a čtyřmi profesory Universita se postupně rozrůstala o další a další budovy (včetně např. nemocnice „Maine Medical Center“ a další budovy přímo v Bostnu...., studenty i profesory/učitele.... V roce 2010 byla Tufts University v seznamu nejlepších universit na světě podle „Times of London“ zařazena na 53 místo mezi 200 universitami (www.tufts.edu; 2014). Barvami Tufts University jsou hnědá a modrá. Od roku 1885 je maskotem tuftske university slon „Jumbo“. Vycpaného slona, poté co byl zabit při srážce s vlakem v Ontariu (Kanada), daroval universitě cirkusový mistr P.T. Barnum, a slon byl umístěn v hale tuftskeho přírodovědného muzea a po 86 let nosil štěstí sportovcům ale i studentům před zkouškou. V roce 1975 bohužel muzeum vyhořelo, takže nyní si chodí studenti sahat pro štěstí na dekorativní nádobu se zbytky popela.... Od roku 1892 studují na tuftske universitě také ženy.

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

V současné době má Tufts University 4 kampusy – tři v oblasti a okolí Bostonu a jeden satelitní kampus v jižní Francii. Hlavní kampus je stále na hranici mezi Medfordem a Somerville hned na okraji Bostonu, lékařská a dentální škola je z velké části lokalizovaná přímo na území Bostonu (zejména fakultní nemocnice), veterinární škola je v Graftonu (centrální Massachusetts).

Dnes má Universita zhruba 10 850 studentů, z toho pregraduálních je 5 255 (v nabídce je zhruba 70 studijních programů ve dvou školách – 90% studentů nastupuje na School of Arts and Sciences, asi 10% na School of Engineering), celkové procento přijímaných studentů na universitu je 19%. Přes polovinu studentů studuje alespoň pár měsíců v zahraničí v rámci sponzorovaných programů po celém světě. V žebříčku Forbes nejlepších amerických universit má Tufts University 25 příčku.



tuftský symbol - slon pro štěstí „Jumbo“

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

Tuftska universita se vyznačuje tím, že má jeden z největších kampusů a zároveň si udržuje jeden z nejrozsáhlejších výzkumných základů, má jednu z nejširších výzkumných profilů.

Zaměření vědců tuftske Katedry psychologie/ Ústavu psychologie je silně experimentální, s vědci stojícími (celosvětově) na špičce v problematice neurověd, paměti, sociální paměti, experimentální klinické psychologie, kognitivních a **afektivních neurověd a vývojové psychologie**. Katedra psychologie/ Ústav psychologie na Tufts University provádí špičkový výzkum zaměřený na pochopení příčin a důsledků duševních procesů a chování. Ve výzkumu jsou využívány všechny základní roviny analýzy – úroveň sociální, kognitivní a neuronální/ molekulární. V přístupech pracovníci ústavu využívají inovativní a interdisciplinární metody, v přístupu zdůrazňují pochopení jevů, které mají přímý dopad na společnost. Vědci na všech úrovních (fakultní/univerzitní pracovníci, postgraduální/ postdoktorální studenti a medici, event. absolventi vyšších škol), se zapojují do společných projektů a užívají/ trénují kritické myšlení v učebnách při výuce i v laboratořích. Syntéza mezi výzkumem a výukou umožňuje studentům/ všem zúčastněným ptát se a dostávat odpovědi a obohacuje tak u studentů (mimo jiné) znalosti psychologie, jež jsou pak využívány ve veškeré následné praxi.

Katedra Psychologie je členěna na celky „Core Faculty“ podle oblastí zájmu – jsou to Biologická psychologie, Kognitivní psychologie/ neurovědy, Experimentální klinická psychologie a Sociální psychologie. **Laboratoř Psychofarmakologie (Prof. Klaus Miczek)**, kde jsem pobývala na stáži, se dlouhodobě věnuje převážně problematice závislostního chování (především drogovým závislostem) a stresu a je součástí Biologické psychologie – resp. Behavioral Core of the Neuroscience Research Center.

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2.a. Laboratoř Psychofarmakologie – lidé a zdroje

V současné době/ v době mojí stáže má Laboratoř Psychofarmakologie Katedry Psychologie tuftske university následující personální složení:

2 profesory – jedním z nich je vedoucí katedry prof. Klaus Miczek, jenž je na Tufts University již 35 let a (mimo jiné důležité vědecké pozice) je zároveň jedním z hlavních editorů prestižního časopisu Psychopharmacology (IF=4,06). Prof. Miczek publikoval více než 250 původních vědeckých článků, přes 40 rozsáhlých reviews a vydal více než 20 publikací/ volumes s obsahem psychofarmakologického výzkumu týkajícího se mozku a především mechanismů agrese, anxiety, sociálního stresu a závislosti/ zneužívání alkoholu a dalších látek/ drog. V současné době se Prof. Miczek věnuje převážně problematice stresu a drogových závislostí a behaviorální neurobiologie agrese (neuroadaptivním mechanismům atp.). Dále v Laboratoři působí Prof. J.F. DeBold. V laboratoři jsou dále nyní dva „post-doc“ pracovníci – jeden kmenový vědecký a pedagogický pracovník (USA) a jeden hostující (na 2 roky; z Brazílie). Jeden velmi zkušený technický pracovník – laborant.

V současné době v Laboratoři studuje 5 postgraduálních studentů (graduates) – z nichž jeden PGS (USA) letos absolvuje a má již pozici v nemocnici s kombinovaným výzkumem v Chicago. Další PGS je z Číny, jedna je z Japonska a dvě z USA. Dále byla v Laboratoři hostující PGS (6 měsíců; Španělsko). Během semestrů/ běžící pregraduální výuky bývá v Laboratoři na stážích až 20-25 studentů, kteří se účastní vědeckého programu pro získání zápočtu (studentská vědecká praxe). Během léta (kdy jsem byla na stáži) bývá v Laboratoři na stáži/studentské vědecké aktivitě kolem 15 –ti studentů - dobrovolníků. Nyní dokonce 2 z těchto studenti nashromáždili za 3 roky docházení do laboratoře tolik zajímavých výsledků, že jim byl přijat originální článek k publikaci s IF (s tematikou závislosti). Když jsem

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

byla na stáži byly v Laboratoři ještě 2 studentky ze střední školy, se zájmem o vědu, které absolvují jakýsi kurz vědecké práce (=60h stáží ve vědecké instituci).

Finanční zdroje Laboratoře na výzkum: 2 hlavní finanční projekty:

- 1) NIAAA – National Institute of alcohol abuse and alcoholism
- 2) NIDA – National institute of drug abuse

Studentské PGS granty:

- 1 PGS studentka (na 2 roky) - NIAAA zdroj
- 1 PGS student (na 2 roky) – NIDA zdroj

Postdocs granty:

- Domácí postdoc (USA)NIDA 3 roky
- Hostující postdoc ... brazilský zdroj (2 roky)

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2.b. „Journal meeting of the Department“ – setkání Laboratoře nad odbornou literaturou (14. 7. 2014)

Tzv. „Journal“ je pravidelné setkání/seminář téměř kompletního kolektivu Laboratoře Psychofarmakologie, které se koná každé pondělí od 8:00h v zasedací místnosti Katedry Psychologie (protože do zasedačky laboratoře by se všichni nevešli). Setkání trvá zhruba 1 hodinu – max. 1,5h. Journal vede vždy vedoucí Laboratoře (případně jeho zástupce). Hlavní přednášející setkání si vybírá téma asi 14 dní dopředu (téma schvaluje vedoucí Laboratoře) a může požádat o spolupráci ostatní. Je znám seznam datumů/pondělků = hlavních přednášejících journalů aspoň měsíc dopředu, střídají se všichni, co vědecky pracují v laboratoři (postdocs, studenti...). Journalu jsou přítomni všichni z Laboratoře, co jsou právě na Tufts University. Na Journalu dne 14.7.2014 byl přednášejícím domácí (USA) postdoc – téma bylo poměrně široké – „Vliv/vzájemné vztahy izolace jedince – agresivita – konzumace drog (zejména stimulancia a alkohol) a pohlavní rozdíly“. Přednášející sám zpracoval většinu článků + další 3 kolegové (PGS) mu přednesli shrnutí dalších článků, které jim předem zadal. Šlo v podstatě o neformální prezentaci (slides) s bohatou diskusí a komentářem vedoucího Laboratoře. Celkem se vycházelo z asi 15-20 -ti článků – např.:

Susan Schenk, Gary Lacelle, Kathleen Gorman and Zalman Amit (1987) Cocaine self-administration in rats influenced by environmental conditions: implications for the etiology of drug abuse. *Neuroscience Letters*, 81, 227-231

Susan Schenk, Kathleen Gorman and Zalman Amit (1990) Age-Dependent Effects of Isolation Housing on the Self-Administration of Ethanol in Laboratory Rats. *Alcohol*, Vol. 7, pp. 321-326. ~ Pergamon Press plc, 1990. Printed in the USA.

Petra Baarendse, Danielle S Counotte, Patricio O'Donnell and Louk JMJ Vanderschuren (2013) Early social experience is critical for the development

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

of cognitive control and dopamine modulation of prefrontal cortex function.
Neuropsychopharmacology 38, 1485-1494

MRA Chance (1946) Aggregation is a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. J Pharmacol .

A tak dále

2. c. Pracovní schůzky nad výzkumem dvou pracovních týmů Laboratoře

Opět pravidelné schůzky, které se konají každý týden. V pondělí odpoledne od 16:00h se schází skupina výzkumníků (včetně studentů všech úrovní), jež se zabývá problematikou alkoholu, jeho nadužívání a závislostí (především projekt NIAAA). V úterý odpoledne od 16.00h se schází obdobně skupina, která studuje a zkoumá problematiku stimulancií (převážně kokainu a amfetaminu). Obě schůzky vede vždy vedoucí Laboratoře (případně jeho zástupce) a vždy postupně každý z přítomných referuje co dělal v minulém týdnu a co hodlá dělat v týdnu příštím. Každý PGS student má téma své práce a pracuje na něm více méně samostatně – nejčastěji za pomoci studentů mediků. Na schůzkách vedoucí pečlivě hlídá, zda dotyční splnili své plány z minula a pokud ne, poměrně přísně se pídí po důvodech; ovšem většina přítomných má bohatě o čem referovat. V Laboratoři panuje velice aktivní intenzivně tvůrčí prostředí a studenti i postdocs vysoce samostatně a nelíčeně zaujatě plní své výzkumy. Pokud někdo finalizuje článek k publikaci, pracují na něm intenzivně společně podle potřeb v celém týmu (a to nejen během schůzky) – diskutují formulace, diskutují volbu navrhovaného oponenta, vyjádření grafů podle vlastních zkušeností atp.

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

1.a.i. Výzkumné aktivity Laboratoře Psychofarmakologie – zaměření na výzkum závislostí

Laboratoř psychofarmakologie studuje mozkové/ neuronální mechanismy agrese, úzkosti, sociálního stresu v souvislosti s nadužíváním alkoholu a dalších látek/ drog. Integrují behaviorální, fyziologický a neurofarmakologické výzkumné strategie. Např. mozkové systémy serotoninu a GABA jsou středem zájmu studií na individuích, kteří vykazují zvýšenou masivní agresivitu po požití alkoholu. Dále, pokud jsou jedinci opakovaně vystaveni stresu (model sociálního stresu atp.) zvyšuje se užívání stimulantů (kokain, amfetamin atp.) – jsou studovány mechanismy procesů. Senzitizace stresem je studována na úrovni genové exprese, regulace receptorů pro aminy a peptidy atp. Ve výzkumu využívají nejrůznější moderní techniky – intravenózní autoaplikaci, mikrodialýzu, intracerebrální aplikace, modely sociálního stresu, izolace, westernblotting..... atp., v nejbližší době plánují využití metod optogenetických...

13

1.a. ii. Magisterský studijní program v oboru psychologie/psychofarmakologie – zaměření na výzkum závislostí

Tufts University nabízí velký výběr účasti ve výzkumu jednotlivých Kateder a Laboratoří a zároveň poskytuje (většinou v rámci soutěžních kol) různé typy stipendií či financování tohoto výzkumu, včetně různých mezinárodních spoluprací/ stáží, účasti na konferencích, studijních výjezdech atp.

<http://uss.tufts.edu/undergradEducation/research/>

V rámci studentské vědecké aktivity bývá v Laboratoři Psychologie během semestru i léta kolem 15-25 studentů, jež se účastní výzkumu Laboratoře. Nebývá to úplně obvyklé, ale letos se dvěma medikům podařilo úspěšně publikovat samostatné výsledky/ součást výzkumného projektu Laboratoře.

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2.a.iii. Doktorský studijní program vzdělávání na Katedře psychologie

Laboratoř Psychofarmakologie akceptuje přísnější variantu obecného programu Katedry Psychologie, tj. vyžaduje sepsání Master's thesis ve druhém roce studia (práce rozsahu asi 70str včetně citací (do 30 str.); obsahuje již vlastní výzkum – počáteční výsledky; jde více méně o prokázání způsobilosti a věrohodnosti úspěšného dokončení studia; u některých oborů není povinná, ale zvyšuje prestiž PhD a úspěšnost v dalším postupu/ zaměstnání... Program studia (viz níže) je koncipován pro striktně vědeckou práci a souběžné vzdělávání. Je zakončen dizertací – obhajobou dizertační práce, předpokládá/ vyžaduje samostatnou publikační činnost, účast na konferencích atp.

- **PGS Program Requirements**

The program is based around **five major annual milestones**:

- **Year 1:** A First Year Project (FYP)
- **Year 2:** Completion of Masters' Thesis
- **Year 3:** Third Year Writing Requirement
- **Year 4:** Fourth Year Conceptual Analysis of Dissertation Area (CADA)
- **Year 5:** Completion of Dissertation

<http://ase.tufts.edu/psychology/graduate/>

2.a.iv. Doktorský studijní program v Laboratoři Psychofarmakologie – témata s výzkumem závislosti

Témata všech 5 studijních projektů všech 5-ti PGS, jež jsou nyní v Laboratoři Psychofarmakologie zapadají do hlavních dlouhodobých projektů (i finančních podpor) Laboratoře – 3 PGS studenti pracují v rámci hlavních NIDA projektu (stimulancia) a 2 PGS v rámci NIAAA projektu (alkohol); přičemž dva studenti mají

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

ještě v rámci těchto hlavních projektů své vlastní dvouleté granty (1x NIDA, 1x NIAAA).

2.a.v. Publikace Laboratoře Psychofarmakologie s problematikou závislosti

Níže je uveden přehled recentních publikovaných originálních sdělení/ článků s IF:

- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., DeBold, J. F. and Miczek, K. A. GABAB receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. *Journal of Neuroscience* 2010 30:11771-11780
- Takahashi, A., Quadros, I. M., de Almeida, R. M. M. and Miczek, K. A. Brain serotonin receptors and transporters: initiation vs. termination of escalated aggression. *Psychopharmacology* 2011 213:183-212
- de Veiga, C.P., Miczek, K. A., Lucion, A. B., and de Almeida, R. M. M. Social instigation and maternal aggression in rats: role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the dorsal raphe nucleus and prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2011 213:597-611
- Cruz, F., Quadros, I. M. H., Hogenelst, K, and Miczek, K. A. Social defeat stress in rats: escalation of cocaine and "speedball" binge, but not heroin. *Psychopharmacology* 2011 215:165-176
- Hwa, L., Levinson, S., Kayala, T., DeBold, J. F., and Miczek, K.A. Persistent escalation of alcohol intake after intermittent access in C57Bl6/J mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2011 35:1938-1947
- Miczek, K. A., Nikulina, E. M., Shimamoto, A. and Covington, H. E. Escalated and suppressed cocaine reward, tegmental BDNF and accumbal dopamine caused by episodic vs. continuous social stress. *Journal of Neuroscience* 2011 31:9848-9857
- Boyson, C. O., Miguel, T., Quadros, I.M.H., Miczek, K. A. Prevention of social stress-escalated cocaine self-administration by CRF R1 antagonist in the rat VTA. *Psychopharmacology* 2011 218:257-270
- Shimamoto, A., DeBold, R. M. M., Holly, E. N. and Miczek, K. A. Blunted accumbal dopamine response to cocaine following chronic social stress in female rats: exploring a link between depression and drug abuse. *Psychopharmacology* 2011 218:271-280
- Miczek, K.A., Nikulina, E.M., Takahashi, A., Covington, H.E., III, Yap, J. J., Boyson, C. O., Shimamoto, A., de Almeida, R. M. M. Gene expression in aminergic and peptidergic cells during aggression and defeat: relevance to violence, depression and drug abuse. *Behavior Genetics* 2011 41:787-802
- Furay, A. R., McDevitt, R. A., Miczek, K. A. and Neumaier, J. F. 5-HT1B mRNA expression after chronic social stress. *Behavioural Brain Research* 2011 224:350-357

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

- da Veiga, C. P., Aranda, B. C. C., Stein, D., Franci, C. R., Miczek, K. A., Lucion, A. B., and de Almeida, R. M. M. Effect of social instigation and aggressive behavior on hormone levels in lactating dams and adult male Wistar rats. *Psychology and Neuroscience* 2011 4:103-113
- Grunewald, M., Johnson, S., Lu, D., Udemgba, C., Wang, Z., Lomberk, G., Stockmeier, C. A., Meyer, J. H., Urrutia, R., Albert, P. R., Miczek, K. A., Wang, J., Austin, M. C., Woolverton, W. L., Sittman, D. B. and Ou, X.-M. A novel glucocorticoid TIEG2 (KLF11) pathway in stress-induced MAO A expression. *Journal of Biological Chemistry* 2012 287:24195-24106
- Faccidomo, S. P., Quadros, I.M.H., Takahashi, A., Fish, E. W. and Miczek, K. A. Activation of cortical 5-HT1B receptors by CP-93,129: selective attenuation of alcohol-heightened aggression in CFW mice. *Psychopharmacology* 2012 222:117-128
- Takahashi, A., Schillit, A. N., DeBold, J. F. and Miczek, K. A. Behavioral characterization of escalated aggression induced by GABAB receptor activation in the dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology* 2012 224:155-166
- Newman, E. J., Chu, A., Bahamon, B., Takahashi, A., DeBold, J. F. and Miczek, K. A. NMDA receptor antagonism: escalation of aggressive behavior in alcohol-drinking mice. *Psychopharmacology* 2012 224:167-178
- Holly, E. N., Shimamoto, A., DeBold, J. F. and Miczek, K. A. Sex differences in behavioral and neural cross-sensitization and escalated cocaine "bingeing" as a result of intermittent social defeat stress in rats. *Psychopharmacology* 2012 224:179-188
- Hwa, L. S., DeBold, J. F. and Miczek, K. A. Alcohol in excess: CRF1 receptors in the rat and mouse VTA and DRN. *Psychopharmacology* 2013 225:313-328
- Miczek, K. A., de Boer, S. F. and Haller J. Excessive aggression as model of violence: a critical evaluation of current preclinical methods. *Psychopharmacology* 2013 226:445-458
- Yap, J. J., Chartoff, E. H., Carlezon, W. A. Jr., and Miczek, K. A. Social defeat stress-induced sensitization and escalated cocaine self-administration: The role of ERK-CREB signaling in the mesocorticolimbic dopamine system. *Neuropsychopharmacology* 2013 (under revision)
- Stein, D.J., Miczek, K. A., Lucion, A. B. and de Almeida, R. M. M. Cortical 5-HT1A receptors in ventral orbital prefrontal cortex and aggressive behavior in male mice. *Psychopharmacology* 2013 (on line)

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2.d. Účast v experimentech Laboratoře Psychofarmakologie – studenti v experimentální praxi – (13. - 17. 7. 2014)

Během svého pobytu jsem měla možnost účastnit se (nahlížet) řady experimentů, takže mohu z vlastní zkušenosti ocenit širší užívaných testů, promyšlenost jednotlivých přístupů, metodickou náročnost a preciznost provedení všech jednotlivých kroků metodik, odpovědnost postdoktorandů a zejména všech PGS při provádění testů i zpracovávání dat a vysokou profesionalitu nejen ve vlastní práci ale i ve spolupráci/ jednání s kolegy, především s mediky, kteří se účastnili výzkumu. Byla jsem svědkem pravidelné kontroly správného zacházení s laboratorními zvířaty (pověřeným pracovníkem Tufts University tentokrát spolu dalším externím kontrolorem). Z metodik, které jsem viděla, uvádím např. metodu sociálního stresu resp. chronického sociálního stresu („resident – intruder“ test) u potkanů i u myší, metodu sociálního přiblížení, metodu mikrodialýzy CNS in vivo u potkanů i u myší včetně simultánní analýzy mediátorů pomocí HPLC s elektrochemickou detekcí, metodu intravenózní autoaplikace u potkanů i u myší, westernblotting atp.

17

Každý PGS student provádí, případně řídí svůj výzkumný projekt sám, s vedoucím Laboratoře pouze konzultuje postupy, či změny postupů v reakci na získané dílčí výsledky. Protože metodiky jsou pracné a vysoce náročné (např. najednou prováděné nitrolební aplikace kanylami a současný odběr dialyzátů ze dvoru sběrných míst v mozku u potkana, který prodělal po několik dní opakovaný sociální stres sběr dialyzátů během sociální interakce... atp.), postupuje se proto většinou po malých počtech zvířat (třeba i po jednom) a skupiny zvířat se postupně tvoří/ plní po řadu měsíců. Tento postup vyžaduje značnou organizační zručnost a zkušenost, disciplínu, smysl pro preciznost atp. Studenti jsou samostatní i v doplňování materiálu, inovacích metodik, objednávkách zvířat, statistického hodnocení dat, vytváření grafů, sepisování publikací atp. Pokud potřebují pomoc,

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

vyhledávají si ji sami, případně s kontakty náročnějšího typu pomáhá vedoucí Laboratoře.

3. NYC Langone Medical Center New York (18. – 19. 7. 2014)

NYC Langone Medical Center v New Yorku, resp. NYU Sackler Institute of Graduate Biomedical Sciences, nabízí postgraduální studium ve zhruba 50ti výzkumných centrech resp. asi 30ti akademických pracovištích v nejrůznějších medicínských rovinách a specializacích. Adiktologickými tématy na úrovni neurověd, resp. neurobiologií/ neurofysiologií závislostí se zabývá řada špičkových pracovišť Ústavu Neurověd a Fyziologie a Psychiatrie, jež využívají moderní technologie a metody a poskytují vzdělávací spolupracovní příležitosti postgraduálním studentům v řadě programů.

<http://sackler.med.nyu.edu/postdoc/>

Měla jsem možnost se stručně seznámit s velmi zajímavou pracovní/ výukovou náplní dvou laboratoří Ústavu (do laboratoří jsem ale vzhledem i ke krátkosti pobytu přístup neměla).

Department of Neuroscience and Physiology (Neuro/Phys) and Psychiatry

Laboratoř L.L. Sjulson MD, PhD, jež využívá nejmodernější techniky typu v současné době velmi moderní, žádané/ populární optogenetické techniky atp. Výzkum je zaměřen na vývoj nové z genů vycházející léčby závislostí. PGS studenti se účastní tohoto výzkumu. Výběr recentních publikací:

In vivo optogenetic identification and manipulation of GABAergic interneuron subtypes

Roux, Lisa; Stark, Eran; Sjulson, Lucas; Buzsaki, Gyorgy

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

2014 Jan;26C:88-95, Current opinion in neurobiology
— id: 802042, year: 2014, vol: 26C, page: 88, stat: Journal Article,

Reverse Pharmacogenetic Modulation of the Nucleus Accumbens Reduces Ethanol Consumption in a Limited Access Paradigm

Cassataro, Daniela; Bergfeldt, Daniella; Malekian, Cariz; Van Snellenberg, Jared X; Thanos, Panayotis K; Fishell, Gord; Sjulson, Lucas
2013 Aug;:121-123, Neuropsychopharmacology
— id: 622332, year: 2013, vol: , page: 121, stat: Journal Article,

Psychiatric consequences of actual versus feared and perceived bed bug infestations: a case series examining a current epidemic

Rieder, Evan; Hamalian, Gareen; Maloy, Katherine; Streicker, Elizabeth; Sjulson, Lucas; Ying, Patrick
2012 Jan;53(1):85-91, Psychosomatics
— id: 149807, year: 2012, vol: 53, page: 85, stat: Journal Article,

Writing memories with light-addressable reinforcement circuitry

Claridge-Chang, Adam; Roorda, Robert D; Vrontou, Eleftheria; Sjulson, Lucas; Li, Haiyan; Hirsh, Jay; Miesenbock, Gero
2009 Oct;139(2):405-415, Cell
— id: 394272, year: 2009, vol: 139, page: 405, stat: Journal Article,

Photocontrol of neural activity: biophysical mechanisms and performance in vivo

Sjulson, Lucas; Miesenbock, Gero
2008 May;108(5):1588-1602, Chemical reviews
— id: 394292, year: 2008, vol: 108, page: 1588, stat: Journal Article,

19

Rational optimization and imaging in vivo of a genetically encoded optical voltage reporter

Sjulson, Lucas; Miesenbock, Gero
2008 May;28(21):5582-5593, Journal of neuroscience
— id: 394282, year: 2008, vol: 28, page: 5582, stat: Journal Article,

Excitatory local circuits and their implications for olfactory processing in the fly antennal lobe

Shang, Yuhua; Claridge-Chang, Adam; Sjulson, Lucas; Pypaert, Marc; Miesenbock, Gero
2007 Feb;128(3):601-612, Cell
— id: 394312, year: 2007, vol: 128, page: 601, stat: Journal Article,

Optical recording of action potentials and other discrete physiological events: a perspective from signal detection theory

Sjulson, Lucas; Miesenbock, Gero
2007 Feb;22:47-55, Physiology
— id: 394302, year: 2007, vol: 22, page: 47, stat: Journal Article,

Matrix metalloprotease-9 release from monocytes increases as a function of differentiation: implications for neuroinflammation and neurodegeneration

Vos, C M; Gartner, S; Ransohoff, R M; McArthur, J C; Wahl, L; Sjulson, L; Hunter, E; Conant, K
2000 Sep;109(2):221-227, Journal of neuroimmunology
— id: 394322, year: 2000, vol: 109, page: 221, stat: Journal Article,

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

Částečně se na molekulární a sub-molekulární úrovni problematikou závislosti zabývá i laboratoř S. Thuault-Restituto, PhD – výběr publikací:

Cntnap4 differentially contributes to GABAergic and dopaminergic synaptic transmission

Karayannis, T; Au, E; Patel, J C; Kruglikov, I; Markx, S; Delorme, R; Heron, D; Salomon, D; Glessner, J; Restituto, S; Gordon, A; Rodriguez-Murillo, L; Roy, N C; Gogos, J A; Rudy, B; Rice, M E; Karayiorgou, M; Hakonarson, H; Keren, B; Huguet, G; Bourgeron, T; Hoeffler, C; Tsien, R W; Peles, E; Fishell, G

2014 Jul;511(7508):236-240, Nature

— id: 1102842, year: 2014, vol: 511, page: 236, stat: Journal Article,

Synaptic Autoregulation by Metalloproteases and {gamma}-Secretase

Restituto, Sophie; Khatri, Latika; Ninan, Ipe; Mathews, Paul M; Liu, Xin; Weinberg, Richard J; Ziff, Edward B

2011 Aug 24;31(34):12083-12093, Journal of neuroscience

— id: 136951, year: 2011, vol: 31, page: 12083, stat: Journal Article,

AMPA receptor subunit GluR1 downstream of D-1 dopamine receptor stimulation in nucleus accumbens shell mediates increased drug reward magnitude in food-restricted rats

Carr, K D; Chau, L S; Cabeza de Vaca, S; Gustafson, K; Stouffer, M; Tukey, D S; Restituto, S; Ziff, E B

2010 Feb 17;165(4):1074-1086, Neuroscience

— id: 106493, year: 2010, vol: 165, page: 1074, stat: Journal Article,

Regulation of synaptic structure and function by palmitoylated AMPA receptor binding protein

Misra, Charu; Restituto, Sophie; Ferreira, Jaine; Rameau, Gerald A; Fu, Jie; Ziff, Edward B

2010 Apr;43(4):341-352, Molecular & cellular neurosciences

— id: 108427, year: 2010, vol: 43, page: 341, stat: Journal Article,

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

4. Závěr ze stáže

Laboratoř Psychofarmakologie (prof. Miczek) v Tufts University v Medfordu/ Bostonu i např. laboratoř dr. Sjulson v Department of Neuroscience and Physiology and Psychiatry v NYC Langone Medical Centre v New Yorku, se zabývají neurobiologickými mechanismy účinků drog a závislostí a využívají přitom akreditovaných prostor, kmenoví (proškolení) pracovníci jsou zkušení v užívaných metodách i obecné vědecké práci (plánování a postavení pokusu, statistika, možné souvislosti a vztahy v získaných datech atp.). Pracoviště využívají kombinace základních i špičkových technik a metod (vybavení laboratoří bylo funkční, efektivní, promyšlené v návaznostech jednotlivých informací, jež poskytnou komplexní odpovědi na zkoumaný problém/problematiku). Většinou se jednalo o testy na celém zvířeti (což umožňuje sledovat změny v chování navozené užitím/ užíváním drog), v kombinaci s molekulárními metodami.

Vedle kmenových pracovníků (alespoň 2 postdoktorandi) byli na pracovištích důležitým zdrojem kvalitních výzkumných výstupů postgraduální studenti, kteří pracují samostatně a odpovědně. Všude spolupracují na výzkumu i medicí (vysokoškolští studenti biomedicínských oborů). Všude jsou také běžně hostující postdoktorandi i pregraduálové (stáže, pobyty, granty ze zahraničí atp.). Vedoucí Laboratoře je důležitým konzultantem výzkumu – jeho plánování i výstupů a také je zásadní osobou při získávání velkých finančních zdrojů na výzkumné projekty, určuje hlavní směr výzkumu a investiční vklady (základní přístrojové vybavení). Pracoviště vždy využívají další menší finanční zdroje (granty) PGS i postdoktorandi. Všude je výborná spolupráce firem dodávajících výzkumný materiál, přístroje, servisní služby atp. (velmi pružné a vstřícné jednání) – na této úrovni pracují studenti samostatně podle potřeb (kmenové pracovníky/ vedoucího Laboratoře pouze informují).

Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1.LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině

Na všech pracovištích se postgraduální studenti účastnili hlavních výzkumných projektů jednotlivých Laboratoří, využívali zařízení i zázemí Laboratoří, účastnili se nejenom výzkumné, ale i výukové roviny (zejména vedení mediků v rámci jejich praktické studentské vědecké činnosti), plánování výzkumných postupů atp. Ve vedení postgraduálního studia na těchto pracovištích byl kladen důraz na samostatnost, odpovědnost, samostatně pravidelně vyhledávané informace/ vědomosti = pravidelnou práci s odbornou literaturou, aktuálnost informací a schopnost jejich praktického využití atp.

Z hlediska převodu zkušeností na pracoviště Kliniky adiktologie 1. LF UK v Praze a doktorského studijního programu adiktologie lze pro rozvoj bio-medicinské komponenty studia zvážit dvě základní varianty. Vlastní Laboratoř experimentální (případně i klinické) adiktologie bude reálná, pokud bude pracoviště Adiktologie disponovat akreditovanými prostory a veškerým nutným vybavením i personálním (tj. odborníky v experimentální biomedicině). V případě, že by tato varianta neměla (být přechodně) dostatečné prostorové, finanční či personální zázemí, lze určitý typ výzkumu realizovat i spoluprací s jiným pracovištěm (jde ale o komplikovanější a méně efektivní variantu).