

Posudek

na disertační práci Mgr. Diany Špicarové

Modulace synaptického přenosu nociceptivní signalizace v zadním rohu míšním

Školitelem Mgr. Diany Špicarové byl MUDr. Jiří Paleček, CSc.

z Akademie věd České republiky, Fyziologický ústav v.v.i., Oddělení funkční morfologie

Mgr. Diana Špicarová předložila svoji disertační práci na 95 stranách, další stránku představoval seznam publikací autorky a doplnila jej seznamem použité literatury, která představuje 309 položek. K práci jsou rovněž přiloženy 3 originální publikace v impaktovaných časopisech, které se vztahují k řešené problematice.

Poznámky a otázky k disertaci:

Ad 1) Literární přehled.

Literární přehled je zpracován na 34 stranách a zahrnuje všechny dostupné současné poznatky o nocicepci, dále o patologických bolestivých stavech, centrální senzitivizaci a zejména o úloze míšních TRPV1 receptorů v modulaci bolesti. Autorka postihuje skutečně všechny moderní názory a nepomíjí žádné nálezy ze světové literatury. Pouze mě mrzelo, že v přehledu o bolesti necituje českou monografii Bolest, která vyšla před čtyřmi léty. V úvodu práce uvádí autorka seznam zkratk, což je jistě záslužné, ale zkratky by měly být uvedeny nejprve anglicky a pak jejich český překlad. Uvádět pouze český překlad a to ještě ne vždy, je trochu nepřehledné. Na str. 16 by v podkapitole Ascendentní dráhy měl být zmíněn Lissauerův trakt.

Velmi oceňuji, že autorka se věnovala i popisu vývoje změn nocicepce v postnatálním období.

Ad 2) Cíle práce.

Cíle práce jsou velmi dobře postaveny, ale měly by k nim být doplněny hypotézy, protože konkrétní otázky, které autorka uvádí, jsou vlastně hypotézy.

Ad 3) Metody.

Použité metody jsou na vysoké úrovni stejně, jako jejich statistické zpracování.

Ad 4) Výsledky a diskuse.

Autorka se svým školitelem prezentuje několik prioritních nálezů zejména úlohu N-oleyl-dopaminu (OLDA), což je endogenní agonista TRPV1 receptorů. Autorka prokázala významnou úlohu tohoto agonisty v modulaci nociceptivní signalizace v míše. Důležité je, že autorka studovala vliv OLDA v nízkých i vysokých koncentracích včetně vlivu teplotních a při zánětu. Podobné prioritní nálezy prezentuje autorka i při popisu úlohy cytokinu TNF α ,

zejména na miniaturní excitační postsynaptické proudy. V této souvislosti studovala i vliv kapsaicinu. Stejně zajímavá je i aplikace inzulínu na velikost AMPA miniaturních postsynaptických proudů.

Velmi se mě líbilo, že autorka studovala vliv inzulínu, protože souvislost inzulínu a potažmo diabetu s rozvojem neuropatické bolesti je aktuálně velký klinický problém. Autoři ukázali, že po aplikaci inzulínu vzniká deprese evokovaných AMPA EPSC u 70% neuronů, které snímali. To by mohlo mít i praktickou důležitost.

V této souvislosti je významný i nález inhibitorů protein-tyrozinkinázy lavendustinu A na AMPA proudy.

Důležité je, že autorka uvažuje i o možném mechanismu neuropatické bolesti nejenom na neurony, ale také na glii. Protože je známo, že při neuropatiích a bolestech spojených s nádorovým bujením je v míše masivní aktivace gliových buněk a to právě souvisí s prezentovanými pokusy autorky.

Významným nálezem autorky je i to, že TRPV1 receptory mohou modulovat i mechanopercepci, což nevyplývalo z dřívějších studií.

Ad 5) Závěry.

Souhlasím se závěrem autorky, že změna citlivosti TRPV1 receptorů k endogenním agonistům by se mohla významně podílet na vzniku centrální senzitivace a podmiňovat tak rozvoj patologických bolestivých stavů.

Kritické poznámky k jazykovému zpracování: podobně jako mnoho mladých autorů, ani Mgr. Špicarová se nevyvarovává chyb při užívání pasiv v českém slovesném jazyce. Práce se hemží výrazy „došlo, dochází, vede“ apod. Např. vede ke zvýšení znamená, že se zvyšuje, dojde ke snížení znamená, že se snižuje. Podobným přestupkem je i používání zkratky tzv., nic není tzv., všechno má svůj vlastní význam.

Slova talamický nebo talamus, pokud se používají v češtině musí být bez h. Samozřejmě v latinské transkripci se h používá. Naopak nucleus proprius musí být s c a ne s k (viz str. 13). Tromboxan je bez h (str. 22). Slovo alodynie se píše v češtině s jedním l, v angličtině se dvěma l, podobně je to se slovem aferentní (str. 46).

Všechny tyto jazykové přestupky jsem v práci označil spíše pro poučení autorky pro další psaní českých textů a eventuálně pro přednášky.

Dotazy.

1. Mohla by se autorka vyjádřit k současnému zavádění 8% kapsaicinu v lokální aplikaci (Quetenza), který podle dosavadních studií zničí periferní nocisenzory na 3 měsíce v místě lokálního působení.
2. Zajímá mě zvláště názor, jak vysvětlit, že takto vysoká koncentrace kapsaicinu nepůsobí na diabetickou neuropatii (tady se nabízí vysvětlení v souvislosti s nálezy autorky o působení inzulínu na komformaci AMPA receptorů) zatímco velmi dobře působí na neuropatické bolesti u HIV infekcí?
3. Lze uvažovat i o klinické aplikaci OLDA?

Závěr.

Dizertační práce Mgr. Diany Špicarové je vynikající, přináší mnoho původních prioritních nálezů. Je velmi dobře zpracována. Autorka zcela jasně prokázala svoji schopnost vědecké práce a proto doporučuji, aby na základě předložené disertační práce byl Mgr. Dianě Špicarové udělen titul PhD. za jménem podle § 47 zákona o Vysokých školách č. 111/1998 Sb.

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.