

Oponentský posudek disertační práce „Vaniloidní receptor TRPV1 v mechanizmech akutní bolesti“ Mgr. K. Novákové (roz. Toušové)

Předložená disertační práce „Vaniloidní receptor TRPV1 v mechanizmech akutní bolesti“ Mgr. K. Novákové (roz. Toušové) je výsledkem jejího postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru neurofyziologie v Oddělení buněčné neurofyziologie Fyziologického ústavu AV ČR (školicelka: RNDr. V. Vlachová, DrSc.). Disertace má 87 stran textu v češtině zahrnujícího úvod a literární přehled (42 stránek) o vaniloidním receptoru (se zaměřením na molekulární strukturu TRPV1, jeho inhibici a modulaci), cíle disertace (1 stránka), materiál a metody (2 stránky), výsledky a diskusi (21 stránek), závěr (3 stránky), seznam vlastních publikací z let 2004-2008 (včetně 4 povodních prací in extenso s IF 3,4-4,6, 2x jako první autorka), seznam literatury (celkem asi 350 odkazů na 221 stránkách), seznam zkratk a kopie 4 vlastních povodních prací in extenso v časopisech s IF (Neuroscience, Molecular Pharmacology, Neuropharmacology, Molecular and Cellular Neuroscience), to vše dohromady ve vázané formě v 1 svazku. Těze (autoreferát) disertační práce jsou v češtině s anglickým souhrnem, má 25 stránek a osnovu jako disertační práce.

Téma této disertační práce je aktuální: je zaměřena na výzkum, v kterých mechanismech, jejichž prostřednictvím je aktivován a modulován vaniloidní receptor TRPV1 nociceptivními podněty.

Cílem disertace bylo zjistit molekulární mechanismy přispívající k akutní desenzitizaci vaniloidního receptoru TRPV1, zejména z hlediska úlohy extracelulárního vápníku a konformačních změn proteinu receptoru TRPV1, molekulární mechanismy působení redox-aktivních látek a vliv blokátoru iontových kanálů gadolinia na aktivitu vaniloidního receptoru TRPV1.

Tyto cíle byly splněny za rigorózních podmínek v deského experimentu a s použitím zavedených a technicky náročných metod. Výsledky disertační práce Mgr. Novákové ukazují, že desenzitizovaný TRPV1 kanál se pomaleji aktivuje a rychleji deaktivuje. Vápenaté ionty vyvolávají rozsáhlé konformační změny TRPV1 proteinu. Charakterizovala, které mechanismy, kterými oxidační a redukční látky senzitivizují rekombinantní TRPV1 receptor k bolestivému teplu (např. úlohu extracelulárního cysteinu). Změny v oxidačním-redukčním stavu TRPV1 kanálu by se mohly významně podílet na patogenezi některých bolestí, například ischemii u anginy pectoris nebo klaudikace. Dr. Nováková-Toušová zjistila, že blokátor iontových kanálů gadolinium v nižších dávkách receptor TRPV1 aktivuje, ve vysokých naopak tlumí.

Disertace je vypracována detailně a pečlivě, obsahuje originální výsledky, které autorka disertace publikovala v časopisech s vysokým IF a které tedy prošly náročným recenzním a výběrovým řízením.

K předložené práci nemám zásadní kritické výhrady.

Závěrem mohu konstatovat, že předložené práce plně splňuje požadavky na disertační práci, je uceleným vědeckým pojednáním se zajímavými a metodicky kvalitně získanými vlastními provedeními výsledky. Disertační práce prokazuje předpoklady Mgr. Karolíny Novákové-Toušové k samostatné tvorbě vědecké práce a doporučuji jí udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, 15. června 2009

Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, Dr.Sc.  
Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze