

Oponentský posudek na práci:

Význam modulace nociceptivního synaptického přenosu na míšní úrovni za různých bolestivých stavů  
autora

Mgr. Pavla Adámka

Práce se skládá ze dvou částí. První část je věnována přehledu literatury a skládá se z 10 kapitol. Nejprve je popsána definice bolesti a základní mechanismy nocicepce, potom jsou uvedeny animální modely bolesti neuropatické a zánětlivé, následuje popis role TRPV1 receptorů. Další kapitoly jsou věnovány periferní neuropatii vyvolané paclitaxelem, TLR receptorům, bolesti spojené s popálením, roli sodných kanálů a významu inhibice nocicepční dráhy. Druhá část je věnována experimentální práci a skládá se z popisu cíle práce, metodologie, výsledků, diskuze a závěru. Na konci je přehled literatury a seznam publikací autora.

Text práce je psán anglicky, což těžko mohu jako nerodilý mluvčí hodnotit, přesto si dovoluji vytknout nezřídka používaný český slovosled ve větách, velmi občasnou neúplnost některé věty, výjimečně se vyskytující zřejmě gramatické chyby (either – and) apod. Jinak je text pečlivě napsán a zkontrolován, vyskytuje se v něm minimum překlepů (snad zodpovědných za uvedené neúplnosti).

Členění práce odpovídá požadavkům, bohužel je však práce velmi rozsáhlá a jednotlivé experimenty spojuje zejména metodologie (elektrofyzologie). Tomu odpovídá nutnost uvést a popsat všechny sledované problematiky, čímž práce nabývá na objemu a ztrácí se společné téma, červená nit. Některé informace se objevují v textu opakovaně a spíše ruší, než aby pomáhaly v orientaci.

V úvodu se vyskytují některá nutná zjednodušení, na druhou stranu je třeba dbát na přesnost. Např. při popisu senzorické aferentace na str. 11 to vypadá, že druhý neuron leží vždy v zadním rohu míšním, nebo že rychlost vedení nervovým vláknem závisí na jiných parametrech, než jsou průměr a myelinizace. Na následující stránce jsou čtenáři ochuzeni o gate-theory, na str. 21 zůstává zatajena anterolaterální chordotomie jako jedna z destrukčních léčebných metod, byť obsoletní. Při popisu animálních modelů není jasné, podle jakého klíče se modely vybíraly – nejsou uvedeny všechny a přitom jsou vzpomenuty modely, které se k pokusům vůbec nevztahují.

Vlastní experimenty se týkají několika oblastí. Nejprve jsou uvedeny experimenty týkající se role TRPV1 a TLR4 u paclitaxelem vyvolané neuropatické bolesti. Potom disihibice u různých animálních modelů, následuje role Nav1.7 v modelu popálení a nakonec pokus s prekursorem anandamidu.

V metodice jsou popsány jednotlivé metody více nebo méně podrobně, příliš se však nevztahují k jednotlivým cílům. To by vůbec nerušilo, kdyby metodiky nebyly přizpůsobené právě těmto cílům (např. jednou jsou zahrnuty Sham kontroly, jindy ne; jednou je měřen mechanický práh, jindy termální).

Výsledky jsou stěžejní částí publikace a těžko jednotlivým objevům něco vytknout. Tomu odpovídá jejich publikace v prestižních časopisech. Autoři popsali význam TLR4, TRPV1 a PI3K u modelu paclitaxelem vyvolané bolesti, aktivitu excitačních a inhibičních neuronů u různých modelů bolesti, návrat aktivity k normálu po antagonizování Nav1.7 kanálů u modelu popálení a nakonec se zmiňují o

významu 20:4-NAPE. Na druhou stranu se zde znovu ukazuje nesouvislost jednotlivých prací mezi sebou. Ať už metodologická nebo formální. Např. z metodologického hlediska je jednou použit akutní PAC v dávce 8mg/kg, podruhé je použit model s kumulativní dávkou 8 mg/kg. In vitro měření jsou prováděna 8. den, behaviorální měření 1. – 6. den. V této části se také setkává čtenář poprvé s elektrofyziologickými parametry, které by mohly být uvedeny a vysvětlen jejich význam již v úvodní části práce (typy EPSP, tachyphylaxe apod). Pokud bych dále hledal, co vytknout, bylo by to používání sousloví „nesignifikantní vzestup nebo pokles“. S tím pak souvisí nepřesnost např. na str. 108, kdy  $p=0,09$  je považováno za totožný vzestup frekvence jako  $p < 0,01$ .

Otázky na autora:

1. V textu uvádíte různé typy neuropatických bolestí. Kam byste zařadil PINP z pohledu spontánní/evokovaná bolest a na kterou část se zaměřují Vaše pokusy?
2. V textu uvádíte počty prací týkající se neuropatické bolesti a prakticky nulovou translaci výsledků z animálních studií. Jaký je translační potenciál Vašich nálezů, příp. čím je limitován?

Závěr:

Práce je založena na pěti publikacích, z nichž byly čtyři publikovány v Q1. Jednotlivým pracím tedy nelze nic vytknout, jejich spojení je však nepřehledné, protože problematiky spolu příliš nesouvisí. To je ale výtka nepodstatná, proto práci doporučuji k obhajobě.



Šimon Vaculín