

Oponentský posudek na disertační práci **Mgr. Filipa Toušky**

**Mechanisms of activation and modulation of ion channels specific for nociceptive neurones.**

Disertační práce Mgr. Toušky byla vypracována na Fyziologickém ústavu AVČR pod vedením RNDr. Viktorie Vlachové DrSc a pod konzultantským vedením Prof.Dr. med. Kathariny Zimmermann na Universitě v Erlangenu v rámci doktorského studia na Přírodovědecké fakultě University Karlovy.

Patologické bolestivé stavy stále představují velmi významnou zátěž pro pacienty a jsou často velmi obtížně léčitelné dostupnými prostředky. Výzkum vzniku bolestivých stavů a molekulárních mechanismů aktivace nociceptivních zakončení proto představuje významnou cestu k vývoji nových léků a možné úlevě pacientů od bolesti přípravky s minimálními nežádoucími následky. Z toho vyplývá i význam získaných výsledků v disertační práci Mgr. Toušky. Předložená práce se zabývá úlohou receptorů a iontových kanálů při aktivaci nociceptorů, jejich významem pro vnímání bolestivých podnětů a ukazuje tak nové možnosti ve výzkumu a léčbě bolesti.

Výsledky jsou publikovány v celkem 9 prestižních publikacích s vysokým impakt faktorem, jejich citovanost není doložena. Vzhledem ke zkrácenému formátu předložené disertační práce představují přiložené publikace základ získaných vědeckých výsledků. Ty se soustředí zejména na 1) úlohu TTX rezistentních sodíkových kanálů NaV1.8 a NaV 1.9 a jejich úlohu při vzniku akčních potenciálů po aktivaci teplem 2) vliv toxinu Ciguatoxinu na rozvoj chladové bolesti 3) vliv Ciguatoxinu na aktivaci NaV 1.9, NaV 1.7 a NaV 1.1 sodíkových kanálů 4) analgetické působení crotalpinu a camphoru ovlivňujících funkci opioidních, kanabinoidních a TRP receptorů 5) úloze TRPA1 a TRPM8 receptorů pro vnímání chladu. Tyto práce přináší nové poznatky zejména z oblasti molekulárních mechanismů funkce jednotlivých typů receptorů na nociceptivních zakončeních a jejich úloze při vzniku bolesti. O kvalitě předložených výsledků svědčí i jejich publikace v prestižních časopisech s přísným recenzním řízením.

Vzhledem ke zvolenému formátu je samotná disertační práce velmi stručná a obsahuje mimo abstrakt, pouze velmi krátký úvod do problematiky (5 stran), cíle práce, diskuzi (4strany), závěry a seznam použité literatury. Samotná práce bez přiložených publikací tak má celkem 25 stránek. Z uvedeného vyplývá, že i stěžejní statě předložené práce (úvod a diskuze) jsou velmi stručné i vzhledem k množství předložených výsledků, ale jsou napsány přehledně a shrnují nejdůležitější poznatky. Součástí práce jsou přiložené publikace, na kterých se Mgr. Touška podílel významnou měrou a je uveden jako první autor na třech z nich. Práce je napsána v anglickém jazyce s dobrou gramatikou a s přehledným grafickým uspořádáním. Je škoda, že práce není doplněna ani jedním obrázkem, například přehledně shrnujícím úlohu studovaných receptorů na nociceptivních nervových zakončeních. Přesto, že vzhledem k rozsahu samotné disertace není snadné hodnotit práci autora, je možné

konstatovat, že prokázal velmi dobrou orientaci v dané problematice a předložené výsledky významnou měrou přispěly k rozvoji poznání o funkci některých receptorů v nervových zakončeních spojených s vnímáním bolesti.

K posudku byla použita PDF verze práce. V dodané podobě nebyly čitelné některé stránky publikace v časopise Marine Drugs.

Závěrem lze shrnout, že předložená disertační práce Mgr. Toušky splňuje a rozsahem a kvalitou získaných odborných výsledků překračuje všechny požadavky kladené na disertační práci a proto práci doporučuji k obhajobě a po úspěšné obhajobě k udělení titulu Ph.D.

V Praze 23.8.2019

MUDr. Jiří Paleček CSc

#### Dotazy:

Ve své práci jste studoval úlohu jednotlivých typů receptorů na periferních nervových zakončeních při signalizaci vysoké, poškozující teploty kůže. Jak by jste popsal funkci a důležitost jednotlivých typů receptorů (Nav 1.7, Nav 1.8, Nav1.9, TRPV1, TRPA1, TRPM3) pro aktivaci kožních nociceptorů poškozující teplotou (>45°C)?

Jak souvisí funkce Nav receptorů s erythermalgií u pacientů a jak bychom mohli této znalosti využít pro léčbu bolestivých stavů.

Jak by jste vysvětlil důležitost výsledků ukazujících aktivaci TRPA1 receptorů ciguatoxinem, pro pochopení mechanismů vzniku a léčbu chladové allodynie u neuropatických bolestivých stavů.

Jaký je mechanismus analgetického účinku crotalpinu?