

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Maria Heleše

The role of nociceptive synaptic transmission
modulation.

Univerzita Karlova – Přírodovědecká fakulta
Akademie věd České republiky – Fyziologický ústav

Školitel: MUDr. Jiří Paleček, CSc

Oponent: Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc, FCMA

Universita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav fyziologie

Oponent prohlašuje, že nemá žádné firemní závazky a vazby

Předložená disertační práce je zpracována vynikajícím způsobem a splňuje všechny věcné i formální požadavky, které jsou na disertační práce kladené. Vychází z témat, která jsou řešena v Oddělení výzkumu bolesti, Fyziologický ústav v.v.i., Akademie věd České republiky.

Je pokračováním řešení témat pod vedením vedoucího tohoto oddělení MUDr. Jiřího Palečka, CSc., týká se to především spolupráce s MUDr. Špicarovou, které jsem dělal rovněž oponenta.

Autor si zvolil 2 základní cíle a hypotézy svého výzkumu:

1. vliv modulačních procesů synaptického přenosu v zádním rohu míšním ovlivňuje analgezii, která byla indukována opioidy.
2. úloha fosfatidilinositol 3-kinázy (P13K) v rozvoji neuropatické bolesti vyvolané chemoterapií paclitaxelem (PAC)

Práce má vynikající experimentální úroveň. V její první části použil metodu terčíkového zámku (patch clamp), kdy se snímaly excitační postsynaptické proudy z nociceptiních neuronů zadního rohu v akutních míšních řezech. V druhé části se zabýval především behaviorálními experimenty a imunohistochemií.

Velmi oceňuji seznam použitých zkratk, který objasňuje názvy chemických látek a procesy fyziologické a patofyziologické.

Literární úvod je velmi podrobně a kriticky zpracován a rovněž uvádí všechny špičkové metodiky a postupy, které byly v práci použity, Cenné jsou zejména údaje o chemokinech a μ -opioidních receptorech.

Autor si stanovil 4 základní experimentální otázky a hypotézy, na které ve svých výzkumech odpověděl. To dokumentují i 3 přiložené práce ve vysoce impaktovaných časopisech, které jsou k práci přiloženy. Velmi originální nálezy byly získány pomocí mikroskopu s diferenciálním interferenčním kontrastem a kamerou citlivou na infračervené záření. Byl úspěšně použit i test tepelné citlivosti vyvinutý firmou Ugo Basile pro měření intenzity bolesti u potkanů.

Model PIPN byl testován s paclitaxelem a léčivy dervelisitem a wordmanninem.

Autot dosáhl několika prioritních nálezů např., že chemokin CCC2 inhibuje opioidy navozené depresi nociceptivního synaptického přenosu v zádním rohu míšním a že opioidy vyvolaná opožděná potenciace, která byla potlačena inhibicí TRPV1. Byly popsány významné funkce OLDA a dalších látek.

Autor ukázal, že TRPV1 může být důležitým cílem pro vývoj účinnějších analgetik a že chemokiny mohou omezit účinnost opioidů u neuropatické bolesti. Znovu potvrdil a rozšířil naše poznatky o účasti glie v mechanismu vzniku a rozvoje bolesti.

Poležené otázky:

1. Doplnit definici malých a velkých neuronů v míše a mozku.
2. Jsou nějaké experimentální studie vašich prací v zájmu jejich praktického využití v aktivitách SÚKL.
3. Kam bude směřovat Váš experimentální i klinický trend.

Závěr

Na základě všech uvedených fakt doporučuji, aby byl Mgr. Máriovi Helešovi udělen titul PhD. za jménem podle příslušných paragrafů zákona.

V Praze dne 13.11.2022

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc, FCMA

(oponent)