

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Petry Mrózkové „Role TRPV1 receptorů v nociceptivní signalizaci na míšní úrovni“.

Disertační práce Mgr. Petry Mrózkové se zabývá studiem regulace přenosu nociceptivního signálu v neuronech zadního rohu míšního. Práce je založena na čtyřech publikovaných pracech autorky a vychází zejména z výsledků elektrofyziologických a behaviorálních experimentů, i když v doprovodných publikacích jsou využity i jiné metody, jako je imunohistochemie a měření intracelulárního vápníku.

Text práce má 103 stran, je napsán anglicky v plné formě, obsahuje 21 obrázků a je doplněn texty všech čtyř publikací jako přílohami. Text je napsán jasně a srozumitelně, obrázky a grafy jsou pečlivě vypracovány. Jen je škoda, že některé z obrázků mají, asi z důvodů reprodukční techniky, horší grafickou kvalitu a hůře čitelné poznámky drobným písmem. Práce obsahuje požadovaný český a anglický abstrakt a seznam použitých zkratk. Seznam literatury má 313 položek.

Práce má standardní členění a přiměřený rozsah jednotlivých částí.

Teoretická část práce shrnuje informace o klasifikaci bolesti, vzniku nociceptivního signálu a jeho dalšímu zpracování. Zvláštní pozornost je věnována roli různých receptorů (TRPV1, PAR2, CCR2 a TLR), které se na míšní úrovni podílejí na modulaci nociceptivního signálu.

Cíle práce jsou stanoveny jasně. Metodická část je poměrně stručná, ale obsahuje všechny základní informace o přípravě míšních řezů, měření metodou terčíkového zámku, implantaci intrathekálního katetru potkanům a behaviorálních pokusech.

Behaviorální experimenty ukázaly, že intrathekální aplikace aktivátoru PAR2 receptoru vede k tepelné hyperalgesii, která je blokovatelná inhibicí TRPV1 receptorů.

Hlavním těžištěm výsledků jsou data získaná elektrofyziologickými metodami na buňkách zadních kořenů míšních ve tkáňových řezech, které měly za cíl přispět k objasnění mechanismu vzniku hyperalgesie na buněčné a receptorové úrovni. Autorka měřila metodou terčíkového zámku excitační postsynaptické proudy na neuronech zadních kořenů míšních a sledovala změny ve frekvenci a amplitudě miniaturních, spontánních a evokovaných postsynaptických proudů. Výsledky ukázaly, že modulace nociceptivního signálu zprostředkované aktivací PAR2 receptorů, receptorů pro prozánětlivý chemokin CCL2 i toll-like receptorů je možné potlačit inhibicí TRPV1 receptorů. To ukazuje klíčovou roli tohoto receptoru v nociceptivním aparátu.

Diskuse výsledků práce je přiměřená a vytčené cíle práce byly splněny.

O kvalitě předkládané práce vypovídá fakt, že je založena na publikacích, které už úspěšně prošly recenzním řízením v mezinárodních odborných časopisech. To vypovídá o aktuálnosti zvolených témat, vhodnosti použitých metod a hodnotě dosažených výsledků.

Autorka prokázala schopnost samostatné tvůrčí vědecké práce a splnila požadavky kladené na disertační práci.

Doporučuji, aby práce byla přijata k dalšímu řízení a autorce byl udělen titul PhD.

V Praze 20.3. 2017

RNDr. Jan Krůšek, CSc.

Otázky a připomínky:

Zajímavé je, že aplikace aktivátoru PAR2 receptorů způsobuje pokles frekvence miniaturních postsynaptických proudů, vzestup frekvence spontánních postsynaptických proudů a vzestup amplitudy evokovaných postsynaptických proudů a všechny efekty jsou blokovány inhibítoem TRPV1 receptorů a inhibítoem proteinkináz. Mohlo by vypovídat o mechanismu děje to, že vliv na spontánní a miniaturní proudy je opačný?

Jak závisí amplituda evokovaných postsynaptických proudů na amplitudě nebo frekvenci stimulačních pulzů?

V jakém vztahu je amplituda evokovaných proudů k amplitudě spontánních proudů, Vyskytují se v záznamech také spontánní akční potenciály?

Zkratka AA v seznamu znamená aminokyselinu, ale v textu označuje arachidonovou kyselinu.