

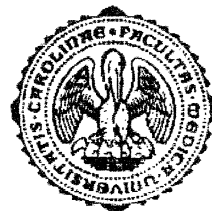


Charles University in Prague

First Faculty of Medicine

Institut of Pharmacology

Prof. H. Farghali, Ph.D., D.Sc.



Albertov 4
128 00 Prague 2, Czech Republic

Phone / Fax : +420 224968106
E-mail : hfarg@lf1.cuni.cz

Oponentský posudek doktorské disertační práce:

Mgr. Michaela Procházková „Změny exprese

a produkce cyklooxygenáz v míše

vlivem bolesti a farmak“

Předložená disertační práce Mgr. Michaely Procházkové je v rozsahu 127 stran, obsahuje celkem 8 kapitol. Na začátku práce je uveden seznam používaných zkratk a v příloze jsou v plné verzi vloženy dvě publikované vědecké práce autorky.

Cílem této disertační práce bylo zjistit, zda se mění exprese a produkce COX-1 a COX-2 v míše u různých typů bolestí a jakým mechanismem k této změně dochází. Druhým cílem bylo zjistit, jak působí různá analgetika v ekvipotentních dávkách na expresi a produkci COX-1 a COX-2 v míše u zánětlivé bolesti.

Úvodní část práce v rozsahu 46 stran je věnována přehledu dané problematiky, tj. vzniku bolesti, vedení bolestivých impulzů z nociceptorů do míchy, přenosu a modulace bolesti v míše a animálních modelům bolesti. Závěr této teoretické části je věnován současným poznatkům o expresi a produkci cyklooxygenáz na míšní úrovni. Tato teoretická část je bohatě doplněna tabulkami a barevnými obrázky znázorňujícími jednotlivé dráhy bolesti, typy nociceptivních vláken i rozmanitost působnosti a lokalizace mediátorů.

Téma této disertace je velice aktuální, neboť téměř všechny civilizační choroby u většiny lidí jsou doprovázeny bolestmi rozličného druhu. Mají-li se na základě moderní účelné farmakoterapie tyto bolesti tlumit, je nutno rozšířit současné znalosti mechanismu zásahu jednotlivých analgetik v různých modelech bolesti a co nejvíce se přiblížit k vlastní příčině vzniku bolesti.

V metodické části disertační práce autorka popisuje využití modelů zánětlivé bolesti, pooperační bolesti, modelu osteoartrózy a neuropatické bolesti. K získání výsledků použila řady metod, které byly pečlivě a podrobně popsány a to dvou metod měření bolesti a tří metod molekulárně-biologických: izolaci RNA, reverzní transkripci a polymerázovou řetězovou reakci. Závěr metodické části je věnován použité statistické analýze.

K výsledkům disertační práce.

Výsledky, zpracované na 22 stranách, jsou názorně dokumentovány celkem na 21 obrázcích a několika tabulkách. Výsledky potvrdily splnění obou hlavních cílů a byly bohatě diskutovány v diskuzní části této práce a podloženy řadou publikovaných prací. Exprese a produkce COX-1 a COX-2 na míšní úrovni v různých modelech bolesti byla názorně zpracována v tabulce a potvrzena dalšími literárními údaji.

Bylo tedy prokázáno, že

- u pooperační bolesti dochází ke zvýšení exprese nejen míšní COX-2, ale i ke zvýšení exprese míšní COX-1. Tím bylo vyvráceno původní tvrzení, že nedochází ke zvýšení exprese COX-1 u zánětlivé bolesti.
- zvýšení exprese i produkce COX-1 v míše bylo signifikantně potvrzeno i při osteoartróze a neuropatické bolesti, přičemž u neuropatické bolesti nedošlo ke zvýšení exprese ani produkce míšní COX-2.
- u osteoartrózy došlo ke zvýšení exprese a produkce i míšní COX-2.
- prokázáno, že selektivní inhibitory COX působí již na úrovni exprese cyklooxygenáz, zatímco neselektivní nebo preferenční COX-2 látky blokují následnou produkci bílkoviny.
- nejdůležitější bylo zjištění, že inhibitory COX mohou nejen tlumit aktivitu cyklooxygenáz, ale také jejich syntézu.

Výsledky práce byly publikovány ve dvou originálních vědeckých člancích v časopise Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (2006) a Physiological Research (2009), v nichž je Mgr. Procházková uvedena jako první autor.

K předložené práci mám tyto následující připomínky a dotazy:

1. U experimentálního modelu neuropatické bolesti bych rád znal Váš názor, na jakém základě došlo ke zvýšení exprese a produkce COX-1 nikoliv však v případě COX-2, když mnoho konvenčně užívaných analgetik nepomáhá při této bolesti. Jak byste tyto děje vzájemně porovnal? Je možné, že se jiné mediátory uplatňují v tomto typu bolesti a jaká by byla modulace vhodnými léčivy?
2. V jedné tabulce (např. Tab 4 uvedené v autoreferátu) pod názvem „Účinek analgetik v ekvianalgetických dávkách (ED₅₀) na změny exprese a produkce míšní COX-1 a COX-2 v modelu zánětlivé bolesti vyvolané intraplantární injekcí karageninu“ u některých typů podání farmak je korelace mezi expresí enzymu a jeho produkcí. Avšak u jiného typu léčby není exprese COX-2 korelována s jeho produkcí. Mohla byste objasnit tuto záležitost, tento jev a jeho klinickou významnou ve výběru adekvátní medikace?
3. Rád bych se zeptal na nejnovější směry v léčbě neuropatické bolesti podle nových klinicko-výzkumných zjištění?

Formální připomínky k práci nemám.

Závěr:

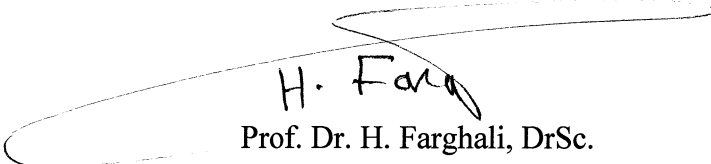
Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale i praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod i interpretace výsledků jsou na velmi dobré odborné úrovni. Připomínky oponenta nejsou zásadního charakteru, kladně hodnotím splnění obou vytčených cílů. V této široké problematice nebylo ještě vše osvětleno, zdá se, že ve výzkumu tohoto zajímavého tématu se bude moci dále pokračovat.

Závěrem konstatuji, že **Mgr. Michaela Procházková** prokázala, že si osvojila základy samostatné vědecké práce a předložený spis splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci, a proto komisi jednoznačně

d o p o r u č u j i,

aby byla práce předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazečce udělen titul Ph.D.

V Praze dne 28. 4. 2010


Prof. Dr. H. Farghali, DrSc.