

Oponentský posudek disertační práce „Mechanismy vzniku patologických bolestivých stavů a úloha vaniloidních TRPV1 receptorů“ MUDr. E. Pospíšilové

Předložená disertační práce „Mechanismy vzniku patologických bolestivých stavů a úloha vaniloidních TRPV1 receptorů“ MUDr. Evy Pospíšilové je výsledkem jejího postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru Fyziologie a patologická fyziologie člověka v oddělení Funkční morfologie Fyziologického ústavu AV ČR (školitel: MUDr. J. Paleček, CSc.). Disertace má 160 stran hustě psaného textu (s jednoduchými mezerami) v češtině zahrnujícího úvodní část (55 stránek) s přehledem poznatků o bolesti (se zaměřením na vznik bolesti patologického typu a po chirurgických zákrocích), vaniloidní receptor TRPV1 a účinky kapsaicinu u experimentálních zvířat a u lidí, hypotézy a cíle disertace, metody (10 stránek), výsledky (47 stránek), diskusi (19 stránek), závěr, shrnutí česky a anglicky (6 stránek) a seznam vlastních publikací a seznam literatury (celkem 335 odkazů na 21 stránkách), to vše dohromady ve vázané formě v 1 svazku. Předmět disertace byl publikován ve 2 původních článcích v plném znění s IF (Duarte a spol., Anesthesiology 2005, IF 4,06 a Pospíšilova a spol. Pain 2006, IF 4,5), jejich kopie nebyly přiloženy. Téze (autoreferát) disertační práce jsou v češtině s anglickým souhrnem, má 48 stránek a osnovu jako disertační práce.

Téma této disertační práce je aktuální: je zaměřena na zjištění úlohy nejen periferních, ale i centrálních TRPV1 receptorů v přenosu nociceptivní informace a v rozvoji pooperační bolesti.

Cílem disertace bylo zjistit účinky lokálně aplikovaného kapsaicinu na bolest chirurgického původu (po incizi plantární plochy tlapky u potkana na mechanické a tepelné podněty) a na senzitivizaci míšních neuronů (podle změn exprese c-Fos v zadních rozích míchy imunohistochemickou metodou), úlohu centrálních TRPV1 receptorů v mechanismech nocicepce a její modulace u bolesti chirurgického původu (pomocí intratekálně aplikovaného antagonisty TRPV1).

Tyto cíle byly splněny za rigorózních podmínek vědeckého experimentu a s použitím zavedených a v některých ohledech i technicky náročných metod. Výsledky disertační práce dr. Pospíšilové prokazují důležitou účast nejen periferních, ale i centrálních TRPV1 receptorů v přenosu nociceptivní informace a její modulace. Prokazují významnou úlohu kapsaicin-senzitivních primárních aferentních vláken v rozvoji hypersenzitivity vznikající po poranění chirurgickým zákrokem. Lokálně aplikovaný kapsaicin ve vysoké koncentraci se ukázal jako

vysoce analgeticky účinný na pooperační tepelnou a mechanickou hyperalgezií, což by mohlo mít význam i pro klinickou praxi.

Disertace je vypracována detailně a pečlivě, obsahuje originální výsledky, které autorka disertace později publikovala v časopisech s vysokým IF a které tedy prošly náročným recenzním a výběrovým řízením.

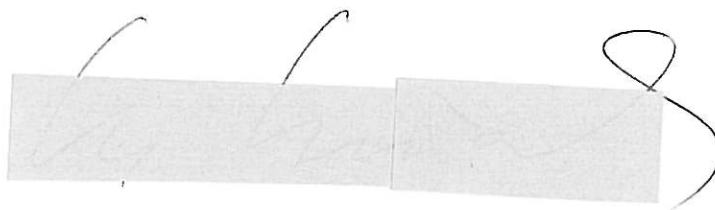
K předložené práci nemám zásadní kritické výhrady. Mám pouze několik připomínek resp. dotazů:

1/ Preemptivní lokálně aplikovaný kapsaicin ve vysoké koncentraci je bezpochyby velmi bolestivý. Dostavil by se preemptivní analgetický účinek také po anestézii kůže místním anestetikem před aplikací vysoké dávky kapsaicinu? Ověření této možnosti se mi jeví jako velmi žádoucí jak z teoretického, tak hlavně z praktického hlediska.

2/ Oceňuji podrobný přehled analgetik působících na periférii (str. 29-36). Jsou zde uváděny i opioidy s optimisticky laděným hodnocením jejich lokálně analgetického působení na periférii. Mám však dojem, že po r. 2002, kdy vyšel kritický rozbor studií uvádějících analgetický efekt morfinu aplikovaného intraartikulárně (Kalso a spol. – „No pain, no gain ...“ v časopise Pain), už mnoho prací na toto téma nevychází a jsou to spíše publikace původních autorů (Stein, Schaffer). V klinice se lokální analgetický účinek periferně aplikovaných opioidů pokud vím moc neuplatňuje (snad s výjimkou sliznic, dutiny ústní), ačkoliv je tato možnost známa už asi 20 let. Jaký je názor dr. Pospíšilové na lokální analgetické účinky opioidů?

Drobná připomínka nakonec: v autoreferátu na str. 11 je uvedeno, že u potkanů byla provedena 7 cm dlouhá incize plantární kůže, jde zřejmě o překlep, má být 7 mm (jak je uvedeno v disertaci).

Závěrem mohu konstatovat, že předložená práce plně splňuje požadavky na disertační práci, je uceleným vědeckým pojednáním se zajímavými a metodicky kvalitně získanými vlastními původními výsledky. Disertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Evy Pospíšilové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.



V Praze, 28. února 2008

Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, Dr.Sc.
Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze