

POSUDEK ŠKOLITELE

K OBHAJOBĚ DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Evy Pospíšilové

Mechanismy vzniku patologických bolestivých stavů a úloha vaniloidních TRPV1 receptorů

Dizertační práce byla vypracována během tříletého pobytu autorky na Fyziologickém ústavu AVČR v.v.i. na oddělení Funkční morfologie. Během této doby jsem jako školitel oceňoval zejména vysoké pracovní nasazení a zaujetí dr. Pospíšilové pro danou tematiku. Zcela jistě k tomu přispěla i její krátká klinická praxe, během které potkávala i pacienty s chronickou bolestí.

Předložená dizertační práce má celkem 157 stran. V úvodu práce (43 stran) je podrobně a velmi přehledně zpracován přehled základních mechanismů vzniku patologických stavů allodynie a hyperalgesie, model bolesti chirurgického původu, vlastnosti TRPV1 receptorů a účinky aplikace capsaicinu v experimentálních studiích a v klinické praxi. Dále jsou popsány metodické přístupy použité při získávání výsledků. Samotné výsledky experimentální práce jsou přehledně popsány v pěti kapitolách na 62 stranách s vloženými grafy a obrázky. Získané výsledky jsou diskutovány z hlediska již publikovaných výsledků jiných autorů na 14 stranách. To, že autorka podrobně prostudovala dostupnou literaturu k dané tématice dokládá i příložený seznam 335 odkazů použitých literárních zdrojů.

Cíle a následně získaná experimentální data předložené dizertační práce se soustředí kolem úlohy periferních a centrálních TRPV1 receptorů při vzniku bolestivých stavů (allodynie, hyperalgesie), zejména u modelu pooperační bolesti. První tři experimenty zkoumají vliv intradermálně podaného lokálního anestetika a capsaicinu na rozvoj mechanické a tepelné hyperalgie u modelu bolesti chirurgického původu. Další dvě experimentální studie pak zkoumají účinky blokády mišních TRPV1 receptorů za pomoci specifického antagonisty a možnou úlohu endogenních agonistů TRPV1 receptorů.

Kvalitní získané výsledky a jejich velmi dobrá prezentace jenom dokumentuje vysokou úroveň předkládané práce. Mezi výsledky s možnou přímou klinickou aplikací patří pravděpodobně část práce, která ukazuje, že použití lokální aplikace capsaicinu před chirurgickým zákrokem má výrazný analgetický účinek. Z hlediska budoucího vývoje možných analgetik, je pak nutné vyzvednout část práce zabývající se úlohou centrálních TRPV1 receptorů. Úloha těchto receptorů je v současnosti jen velmi málo objasněna. Autorka ukázala, že tyto receptory uložené na primárních aferentních vláknech v míše mohou hrát významnou modulační úlohu při přenosu nociceptivní signalizace a to zejména za patologických podmínek poškození organismu.

Vznik patologických bolestivých stavů a možnost modulace nociceptivní signalizace na míšní úrovni představují velmi aktuální a společensky závažné téma. Jak ukazují mezinárodní studie, léčba bolesti je ještě v mnoha případech nedostatečná a současné postupy používané k tlumení bolesti jsou často spojeny s řadou vedlejších účinků. Použité přístupy v předložené práci umožnily získat řadu prioritních výsledků v dané oblasti, které budou ještě publikovány *in-extenso*. Je potřeba také ocenit pečlivost s jakou jsou získané výsledky zpracovány a prezentovány. Diskuze k výsledkům ukazuje, že autorka získala přehled o dané problematice a dokázala interpretovat svoje výsledky na pozadí již publikovaných prací. Získané výsledky jsou publikovány již ve dvou prestižních impaktovaných časopisech (4,05 a 4,86) Další publikace byly podány k recenznímu řízení nebo jsou připravovány k publikaci.

Závěrem mohu konstatovat, že předložená práce splňuje požadavky na doktorskou dizertační práci a dokládá zvládnutí dané problematiky autorem. Cíle práce byly splněny a předkládané výsledky jsou prioritní ve svém oboru. Proto plně doporučuji předložení dizertační práce MUDr. Evy Pospíšilové k obhajobě.

V Praze 10.10.2007



Jiří Paleček MUDr., CSc
Oddělení Funkční Morfologie
Fyziologický ústav AVČR
Videňská 1083
142 20 Praha 4