

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

MUDr. Marek Joukal, Ph.D.

Habilitační práce

Nerve injury induced neuropathic pain and spread of inflammatory response to remote structures of the nervous system

Oponent

Prof. MUDr. Jaroslav Mokry, Ph.D.

Pracoviště oponenta, instituce

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Ústav histologie a embryologie

Habilitační práce MUDr. Marka Jougala, Ph.D., je sepsána formou komentovaného souboru 8 prací s impakt faktorem publikovaných v letech 2016-2019. MUDr. Marek Joukal je u dvou prací uveden jako první autor a u jedné je korespondujícím autorem. Komentovaný soubor v rozsahu 76 stran textu doplněný 7 obrázky stručně a věcně popisuje vlastní výsledky, které jsou zevrubně rozvedené v příložených publikacích. Habilitant uvádí přehled o současném stavu řešené problematiky, vymezuje a diskutuje své nálezy v kontextu současných znalostí problematiky a výsledků publikovaných jinými autory. Text je doplněn úctyhodnými 273 literárními citacemi, z nichž významná část pochází z období posledních 5 let. Vlastní habilitační práce je datována k r. 2021.

Habilitační práce MUDr. Marka Jougala předkládá zevrubný přehled problematiky neuropatické bolesti způsobené poškozením periferního nervu. Věnuje se jednak popisu nervových struktur zprostředkujících vnímání bolesti i modulaci těchto podnětů. Rovněž poskytuje přehled experimentálních zvířecích modelů, které se při studiu periferní neuropatie používají a definuje jejich výhody či omezení. V této souvislosti charakterizuje morfologické změny navozené poškozením nervu a postihuje šíření zánětlivé odpovědi do jednotlivých oddílů CNS (u níž se zaměřuje zejména na IL-6, STAT3, CCL2). Samostatná kapitola popisuje fenomén Wallerovy degenerace, a to nejen doprovodné buněčné a histologické změny, ale též z pohledu sterilní zánětlivé reakce. Ze struktur zodpovědných za šíření bolesti a její vnímání vždy samostatně charakterizuje míšní ganglia, hřbetní míchu, mozkový kmen, mezimozek i zúčastněné struktury koncového mozku. Poslední kapitola rozepisuje bariérový systém na úrovni struktur PNS i CNS a věnuje se zejména pomezí mezi nervovou tkání a krevními cévami a mozkomíšním mokem. Prioritní nálezy prací, které Dr. Joukal vedl nebo na nichž participoval, jsou pak vyzvednuty v samostatném „Závěru“. Autor významným způsobem přispěl k ozřejmění cest participujících na vedení bolesti. Svými výsledky doložil existenci

anatomického korelátu komunikace likvoru a míšních ganglií, jejichž podklad objasňuje humorální trasu pro šíření cytokinů a dalších molekul zprostředkujících reakci nervové tkáně vzdálených struktur, jež nejsou s poraněným nervem spojeny přímo nervovými drahami. Experimentálně doložil odpověď na úrovni choroidálního plexu, doložil účast gliových buněk včetně amficytů, dále i makrofágů a dendritických buněk v těchto procesech. Velice zajímavým a originálním přístupem pro experimentální modulaci hyperalgezie bylo intrathekální podání fúzního proteinu CD200. Práci zakončuje naznačení dalších perspektiv a možných směrů, jimž se Dr. Joukal plánuje v budoucnu věnovat.

Vlastní habilitační práce je sepsána zdařilou angličtinou. Po formální stránce je práce kvalitně zpracována. Po obsahové stránce se předložená práce vyznačuje věcnou kvalitou, rozvíjí obor studia, přináší nové poznatky a autor v ní prokazuje výbornou orientaci ve sledované problematice. Přestože problematika, kterou práce popisuje, je poměrně složitá, je předložená habilitační práce srozumitelná, dobře čtivá a podává obraz o širokém odborném záběru habilitanta.

K dosažení stanovených cílů používá M. Jukal metodiku (zahrnující zejména operativní přístupy, zpracování tkání, fluorescenční mikroskopii, behaviorální testy i elektrofyziologii), kterou perfektně ovládá včetně důkladně provedených analýz, jež jsou nezbytné pro správnou interpretaci a formulaci nálezů. Výstupy jeho práce dobře přijímány redakcemi renomovaných zahraničních časopisů, protože významným způsobem přispívají k formování nových pohledů na tuto problematiku a prohlubují současné znalosti o morfologických korelátech, včetně alterace bariérových struktur nervové tkáně, buněčných a molekulárních interakcích zodpovědných za vnímání a šíření neuropatické bolesti. V neposlední řadě získané informace rozšiřují naše poznatky o regeneraci nervové tkáně. Souhrnně lze uzavřít, že přístupy, jež Dr. Joukal ve své práci využívá, bez jakýchkoli pochybností vytyčují správný směr dalšího rozvoje morfologických oborů.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

- Jaký český název by byl vhodný pro označení bariér, které ve své práci nazýváte jako *blood-DRG barrier*, *blood-spinal cord barrier* a *blood-nerve barrier*?
- Na šíření zánětlivých procesů z nervové tkáně participuje i likvoro-lymfatická bariéra, kterou Vaše práce nepostihuje. Mohla by tato bariéra zasahovat i do přenosu bolesti?
- Signalizace aktivovaná poškozením nervu, jak uvádíte ve svých pracích, stimuluje i regeneraci. Jaké buňky periferního nervu hrají v tomto procesu zásadní roli? Můžete uvést příklady vzdálenějších struktur, jejichž hojení vyžaduje takovou podporu?
- Využití zvířat v experimentech je čím dál tím více omezováno. Jaké modely by pro studium vnímání bolestivých podnětů připadaly v úvahu v případě ještě přísnějších restrikcí?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Marka Joukala, Ph.D. „*Nerve injury induced neuropathic pain and spread of inflammatory response to remote structures of the nervous system*“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Anatomie, histologie a embryologie.

Hradec Králové

Dne 20. 4. 2021