

Abstrakt

Lidský organizmus detekuje potencionální škodlivé podněty z okolí pomocí specializovaných volných nervových zakončení v kůži, nociceptorů. Buněčné membrány těchto neuronů jsou vybaveny iontovými kanály, molekulárními senzory, které kódují vnější podněty ve formě akčních potenciálů a vedou je z periferie do vyšších mozkových center. Jedna z významných skupin těchto iontových kanálů je specifická podskupina teplotně citlivých TRP (transient receptor potential) receptorů následovaná iontovými kanály, které generují a vedou akční potenciály: napětově řízenými sodíkovými kanály. Porozumění molekulárním mechanismům, které se na procesech aktivace těchto iontových kanálů podílejí, je zásadním předpokladem pro nalezení nových terapeutických přístupů pro léčbu bolesti.

Charakterizovali jsme vlastnosti sodíkových kanálů podtypu $Na_v1.9$ a $Na_v1.8$ při působení vysokých (nociceptivních) teplot. Ukázali jsme, že aktivita $Na_v1.9$ kanálů zesílená se stoupající teplotou významně přispívá ke vzniku a vedení akčního potenciálu v neuronech zadních kořenů míšních (DRG).

Ciguatoxiny (CTX) jsou aktivační toxiny sodíkových kanálů, které způsobují závažné onemocnění ciguatera projevující se poruchami sensorických vjemů. Objasnili jsme mechanismus CTX-indukované chladové alodynzie, což je patologický jev, při kterém dochází ke vnímání neškodné teploty jako bolesti. Ukázali jsme, že CTX působí prostřednictvím skupiny TRPA1-pozitivních, peptidergických C-vláken a specifické skupiny A-vláken, kde je působení CTX nezávislé na TRPA1. P-CTX-1 (Pacific-Ciguatoxin Subtype-1) neaktivuje TRPA1 přímo, ale jeho aktivita je potencována nepřímým mechanismem. P-CTX-1 také účinně stimuluje uvolňování CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) z nervových zakončení. Aplikace P-CTX-1 na myši kůži způsobí uvolnění CGRP převážně aktivací kanálů $Na_v1.9$ a kombinace $Na_v1.7$ a $Na_v1.1$.

V další části jsme osvětlili analgetický mechanismus působení crotalpinu, 14-aminokyselinového peptidu z jedu chřestýše brazilského (*Crotalus durissus terrificus*), na periferní nervový systém. Zjistili jsme, že crotalphine selektivně aktivuje a následně desenzitizuje TRPA1, a tím dochází k analgetickému působení.

Věnovali jsme se určení mechanismu působení známé přírodní účinné látky proti bolesti, kafru, na nociceptory a na molekulární úrovni na TRPV1 receptor.

V poslední části předložené dizertační práce jsme vytvořili a testovali nové experimentální zařízení: kruhový termální gradient pro behaviorální experimenty. Účelem tohoto zařízení je kvantitativně vyhodnotit pohyb myši a sledování teploty povrchu, na kterém se pohybuje, a který jako svoji teplotně komfortní zónu vyhledá. Ukázali jsme rozdílné teplotně preferenční vlastnosti knockout myši TRPA1^{-/-}, TRPM8^{-/-} a TRPM8/A1^{-/-}.