

Abstrakt

Neuropatická bolest se nejčastěji objevuje po poškození nervové tkáně a také jako doprovodný příznak u řady onemocnění nebo jako nežádoucí vedlejší účinek některých cytostatických léčiv. V současné době neuropatická bolest představuje významný klinický problém, jelikož aktuálně dostupná analgetická léčba je stále neuspokojivá. Pro rozvoj nových účinných léčebných postupů neuropatické bolesti je důležité odhalit mechanismy jejího vzniku. Stále však chybí přesné informace o procesech, které se podílejí na vývoji a udržování neuropatické bolesti.

Cílem této dizertacní práce bylo prozkoumat mechanismy zapojené do vzniku neuropatických bolestivých stavů u několika modelů. Hlavní část práce je zaměřená na studium protizánětlivého účinku blokátoru angiotenzinových receptorů typu 1 (AT1R), losartanu, u dvou již etablovaných modelů periferní neuropatie a to navozené podáním cytostatika paclitaxelu (PIPN) nebo podvázáním míšního nervu (SNL). Další část této práce je věnována zkoumání úlohy vaniloidních receptorů typu 1 (TRPV1) u procesů aktivace míšních neuronů pod vlivem aplikace chemoterapeutika paclitaxelu nebo chemokinu CCL2.

Pro dosažení postavených cílů byly použity jak behaviorální, tak i molekulárně biologické metody. U každého modelu byly měřeny odpovědi potkanů na tepelné/mechanické podněty, které indikují míru zvýšené patologické citlivosti k těmto podnětům (alodynie a hyperalgezie). Imunohistochemické metody byly využity pro stanovení míry zvýšené aktivace neuronů v zadním rohu míšním (SCDH), a také pro vyhodnocení počtu cirkulujících makrofágů vstupujících do dorzálních ganglií (DRG). K vyhodnocení exprese specifických proteinů a mRNA v DRG a SCDH byly použity metody western blot, ELISA a RT PCR.

Naše výsledky ukázaly analgetické a protizánětlivé účinky systémového podání losartanu u SNL a PIPN modelů neuropatie. U obou zmíněných modelů léčba losartanem, pravděpodobně prostřednictvím agonizmu receptorů aktivovaných proliferatoru peroxizomů typu γ (PPAR γ), dokázala potlačit rozvoj neuropatické bolesti a snížit expresi

prozánětlivých markerů CCL2, TNF α , CD11b, CD68 a dalších. U PIPN modelu léčba losartanem navíc způsobila zvýšení exprese protizánětlivých markerů, což naznačuje možný způsob modulace neurogenního zánětu. Naše výsledky ukazují také aktivní úlohu míšních TRPV1 receptorů v mechanismech centrální senzitivace. Zablokování těchto receptorů zabránilo zvýšené aktivaci neuronů v míšních řezech, inkubovaných s paclitaxelem nebo chemokinem CCL2. Intratekální aplikace TRPV1 antagonisty navíc zabránila vzniku akutní tepelné hyperalgie vyvolané podáním CCL2.

Studium mechanismů vzniku neuropatické bolesti je zásadní pro vývoj nových analgetických léčebných postupů. Tato práce přinesla nové poznatky, které mohou přispět k pochopení patofyziologických pochodů u neuropatických stavů a odhaluje nové informace o mechanismech rozvoje neurogenního zánětu na úrovni míchy a DRG.