

Abstract (Czech)

Mikroglíální aktivace je hlavní složkou neurozánětu. Zdá se, že opioidy mohou ovlivňovat mikroglíální polarizaci M1/M2 různým způsobem v závislosti na použitém typu receptoru. Kromě opioidních receptorů může být některými opioidními ligandy aktivován vrozený imunitní toll-like receptor 4 (TLR4), a tak vyvolat specifické buněčné reakce. Zatímco je známo, že opioidní receptory (OR) regulují neurotransmisi v různých peptidergických neuronech, jejich potenciální role v řízení mikroglíální funkce zůstává do značné míry neznámá. V této studii jsme se rozhodli prozkoumat vliv agonistů OR, jmenovitě DAMGO, DADLE a U-50488, na polarizaci a metabolickou modulaci mikroglíálních buněk C8-B4. Naše zjištění ukázala, že opioidy účinně potlačují polarizaci M1 spouštěnou lipopolysacharidem (LPS) a podporují stav polarizace M2. Důkazem toho byla snížená fagocytární aktivita, snížená produkce oxidu dusnatého (NO), snížená exprese prozánětlivých cytokinů, jako je TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-86 a IL-12 beta p40, spolu se zvýšenou rychlostí migrace a zvýšenou expresí protizánětlivých markerů IL-4, IL-10, argináza 1 a CD206 v mikroglíích ve srovnání s buňkami ovlivněnými LPS. Dále jsme prokázali, že opioidy uplatňují svůj vliv na polarizaci mikroglíí prostřednictvím signální dráhy TLR4/TREM2/NF- κ B. Přibývají důkazy naznačující roli metabolického přeprogramování v regulaci chování mikroglíí. Potenciální role opioidů v modulaci mitochondriální funkce a energetického metabolismu však dosud nebyla zkoumána. Naše nálezy týkající se schopnosti opioidních ligandů vykazovat cytoprotektivní účinky prostřednictvím mechanismu ovlivňujícího produkci ROS indukovaných LPS, syntézu NADPH a vychytávání glukózy přispívají k lepšímu porozumění spojitosti mezi modulačními účinky opioidů, metabolickými stavy a zánětlivými reakcemi v mikroglíích. Je zajímavé, že opioidy zvýšily hladinu sníženého glutathionu, zvýšily obsah ATP a zvýšily mitochondriální dýchání v mikroglíích vystavených LPS. Tyto příznivé účinky byly spojeny s upregulací dráhy Nrf2/HO-1. Tyto výsledky naznačují, že aktivace opioidní signalizace může regulovat protizánětlivé a antioxidační účinky zachováním mitochondriální funkce se současnou eliminací ROS v mikroglíích. Inhibice prozánětlivých regulátorů se může stát součástí budoucího vývoje terapeutických přístupů k podpoře správného fungování mikroglíí, které je klíčové v prevenci a léčbě neurodegenerativních onemocnění.