

SOUHRN

Patologické bolestivé stavy spojené s různými onemocněními nebo poraněním tkáně jsou doprovázeny zvýšenou citlivostí k podnětům. Tato hypersenzitivita je podmíněna zejména periferní senzitivací nociceptorů a centrální senzitivací v míše. Jedním ze stěžejních procesů probíhajících při centrální senzitivaci je modulace synaptického přenosu v zadním rohu míšním. Studie zahrnuté v této dizertaci se zabývaly možnostmi regulace synaptické účinnosti prostřednictvím cytokinu TNF α , inzulinu a agonisty TRPV1 receptorů *N*-oleoyldopaminu (OLDA). Tyto tři látky jsou syntetizovány v CNS, přitom produkce TNF α v míše je spojena zejména s neuropatiemi. TNF α a inzulin mají potenciál modulovat synaptický přenos. Endogenní agonista TRPV1 receptorů OLDA může aktivovat míšní TRPV1 receptory, které jsou v drtivé většině exprimovány na centrálních zakončeních nociceptivních neuronů spinálních ganglií. TRPV1 receptory jsou známy jako integrátory nociceptivních podnětů především z výzkumu periferních receptorů na nociceptorech, které mohou být senzitivovány pomocí mediátorů zánětu a aktivovány zvýšením teploty nebo snížením pH, což v míše není pravděpodobné.

S využitím techniky terčíkového zámku byly snímány miniaturní nebo evokované excitační postsynaptické proudy (EPSC) na neuronech v superficiální oblasti zadního rohu míšního v akutním řezu. Za kontrolních podmínek byla k aktivaci TRPV1 receptorů nutná aplikace vysoké 10 μ M koncentrace OLDA. Aktivace TRPV1 receptorů zvýšila výlev glutamátu, což bylo detekováno jako zvýšení frekvence mEPSC. Senzitivace TRPV1 receptorů aplikací aktivátoru proteinkinázy C, mediátoru zánětu bradykininu nebo inkubací řezů v cytokinu TNF α významně snížila koncentraci OLDA (0,2 μ M) k aktivaci TRPV1 receptorů. Zvláště důležitým zjištěním bylo zvýšení citlivosti míšních TRPV1 receptorů k endogennímu agonistovi OLDA při experimentálně navozeném periferním zánětu. Zvýšení citlivosti míšních TRPV1 receptorů k endogenním agonistům může významně modulovat účinnost nociceptivních synapsí. Naše další pokusy ukázaly inzulinem stimulovanou depresi AMPA EPSC závislou na aktivaci protein-tyrozinkinázy, tento proces byl pravděpodobně zprostředkován internalizací AMPA receptorů. Z toho vyplývá nová možnost modulace nociceptivní signalizace prostřednictvím inzulinu.

Objasnění presynaptických a postsynaptických mechanismů modulace synaptického přenosu na míšní úrovni zvláště za patologických podmínek je podstatné pro vývoj léčiv nové generace.