

Abstrakt

Modulace nociceptivního synaptického přenosu v zadním rohu míšním hraje klíčovou úlohu v rozvoji a udržování zejména patologických a chronických bolestivých stavů. Důležitou roli v tomto procesu hrají vaniloidní receptory typu 1 (TRPV1), které jsou přítomny na presynaptických zakončeních primárních aferentních neuronů v superficiálních oblastech zadního rohu míšního. Změny v aktivitě míšních TRPV1 receptorů mají velký dopad na nociceptivní přenos. Existuje celá řada procesů, jejichž účinek na nociceptivní přenos je zprostředkován TRPV1 receptory a které ovlivňují jejich funkci. Tato práce se zaměřila zejména na úlohu proteázou aktivovaných receptorů typu 2 (PAR2), chemokinů CCL2 a chemoterapeutika paclitaxelu, spojeného s aktivací TLR4 receptorů.

PAR2 patří do rodiny receptorů spojených s G proteiny a jsou aktivovány proteázami. Role PAR2 receptorů při vnímání bolesti je úzce spjata s jejich přítomností v populaci neuronů míšních ganglií kde jsou často exprimovány s TRPV1 receptory. Tato práce se proto soustředila na modulaci nociceptivní signalizace po aktivaci míšních PAR2 receptorů. Chemokin CCL2 se ukázal být důležitým faktorem v rozvoji neuropatické bolesti po poranění nervu. V provedených experimentech byl účinek aplikace CCL2 studován hlavně vzhledem k aktivaci míšních TRPV1 receptorů. Paclitaxel je protinádorový lék, jehož klinické využití je limitováno vznikem neuropatických bolestivých stavů. Cílem naší práce bylo studovat jeho vliv na TRPV1 a TLR4 receptory.

Role míšních PAR2 receptorů byla studována za použití behaviorálních a elektrofyziologických technik. Prokázali jsme, že po intratekálním podání PAR2 aktivačního peptidu SLIGKV-NH2 dojde k rozvoji tepelné hyperalgesie, která je blokována podáním TRPV1 antagonisty SB 366791 nebo inhibitoru proteinkináz Staurosporinu. Snímání postsynaptických excitačních proudů ze superficiálních neuronů zadního rohu míšního ukázalo, že aplikace PAR2 aktivačního peptidu vyvolá snížení frekvence mEPSC, ale naopak nárůst frekvence sEPSC i amplitudy u evokovaných EPSC. Tyto účinky byly také významně zeslabeny aplikací SB 366791 a staurosporinu. Presynaptické PAR2 receptory mohou hrát důležitou roli v modulaci nociceptivního synaptického přenosu v zadním rohu míchy.

Další výsledky ukázaly že CCL2 také působí přes aktivaci míšních TRPV1 a že tato aktivace hraje důležitou roli v modulaci nociceptivní signalizace. Dále bylo zjištěno, že aktivace TLR4 paclitaxelem vede k senzitivizaci centrálních TRPV1 receptorů, což může přispívat k paclitaxelem vyvolané akutní a chronické neuropatii.

Naše výsledky potvrdily důležitost míšních TRPV1 receptorů v modulaci nociceptivního přenosu v superficiální oblasti zadního rohu míchy. Ukázali jsme, že aktivace PAR2 receptorů a aplikace CCL2 nebo paclitaxelu v míše vede k modulaci synaptického nociceptivního přenosu zprostředkovaného zejména TRPV1 receptory. Tato aktivace a modulace TRPV1 receptorů může být důležitá zejména za patologických bolestivých stavů. Poznání funkce míšních TRPV1 receptorů může přispět k vývoji nových analgetik pro dosud velmi obtížně léčitelné stavy neuropatické bolesti.