

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát **Mgr. Renata Veselá**

Školitel **Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.**

Název disertační práce **Purinoceptory močového měchýře potkana**

Močový měchýř regulují obě větve autonomního nervového systému. Vedle klasických neurotransmiterů, noradrenalinu a acetylcholinu, jsou to i jiné autonomní neurotransmitery a signální molekuly, co hrají zásadní roli ve fyziologických a patologických procesech dolních močových cest. Intersticiální cystitida (IC) je chronické onemocnění močového měchýře, které není způsobeno žádným infekčním agens, je neznámé etiologie a patofyziologie. Klinickým obrazem jsou časté a náhlé nucení na močení a ostrá abdominální bolest, která ale během močení slábne. Non-adrenergní, non-cholinergní (NANC) systémy ovlivňují funkční změny v měchýři během jeho zánětu. Cílem této disertační práce bylo odhalit purinergní a nitrergní mechanismy, které by mohly být součástí patogeneze IC a urodynamické dysfunkce.

Metody: Jednorázová intraperitoneálně podaná dávka cyklofosfamidu (CYP) způsobuje CYP-indukovanou cystitidu; tedy stav velmi podobný IC, a z tohoto důvodu se tedy CYP-indukovaná cystitida využívá jako model pro studium IC. I my jsme během našich experimentů tento model využívali. Činnost hladké svaloviny močového měchýře byla zkoumána pomocí aparatury orgánových lázní. Přítomnost a distribuci receptorů jsme určovali pomocí imunohistochemického barvení a rozsah zánětu byl evaluován makroskopicky i mikroskopicky a rovněž studiem infiltrace žírných buněk do hladkého svalu měchýře.

Klíčové poznatky: Jak relaxační, tak kontraktální funkce svalu močového měchýře jsou během zánětu pozměněny. Kontrakce vyvolané ATP a acetylcholinem jsou menší v zaníceném měchýři, než ve zdravém. Mezitím, co snížená funkce cholinergního systému závisí na zvýšené expresi oxidu dusnatého (NO), ATP-závislý purinergní systém se neukázal být s NO spjat. β -adrenergní relaxace měchýře je rovněž cystitidou omezena, nicméně ani ta se neukázala být ovlivněna NO. Relaxace vyvolané ATP byly během zánětu prohloubeny, ale pouze odezvy těla močového měchýře (ne trigona) jsou ovlivněny přítomností NO. Bylo také prokázáno, že P1A1 purinoceptory jsou přítomny ve všech částech stěny měchýře; ve větším množství v urotelu a v detrusoru. Aktivace P1A1 purinoceptorů způsobuje relaxaci měchýře. Během zánětu se počet těchto purinoceptorů snižuje, což přímo ovlivňuje i samotnou funkci měchýře. P1A3 purinoceptory se ukázaly být kontraktální, kdežto P1A2B naopak relaxační. Intraperitoneální aplikace inhibitoru syntasy oxidu dusnatého (NOS) dokázala předejít mnohým změnám způsobeným CYP-indukovanou cystitidou. Kooperace cholinergního systému a NO se neukázala být důležitá při regulaci rozvoje zánětu, na rozdíl od regulace funkcí v již vyvinuté cystitidě.

Závěr: NANC mechanismy hrají důležitou roli při rozvoji CYP-indukované cystitidy a ovlivňují tento stav i tehdy, kdy je zánět plně rozvinut. ATP, adenosin a NO jsou velmi důležitými činiteli progresu intersticiální cystitidy a díky tomu i potenciálními terči, na které by mohla být namířena nově vyvíjená léčiva.

Klíčová slova: močový měchýř, purinoceptor, ATP, adenosin, NO, cyklofosfamidem indukovaná cystitida, zánět, potkan