

Abstrakt

Léčba bolesti je i v současné době často nedostatečná, zvláště pokud je vyvolávací příčinou neuropatie. V posledních letech se množí vědecké důkazy o spojení poranění nervů s neuroinflamací a mobilizací imunitních buněk. Během poranění nebo zánětu se uvolňuje mnoho cytokinů a hormonů, které regulují nociceptivní signalizaci vedoucí k vjemu bolesti. V preklinických modelech, prozánětlivé cytokiny vyvolávají nebo zesilují nocicepci zvýšením dráždivosti neuronů. Kromě zvýšené excitability neuronů procesem senzitivace, bylo také prokázáno, že v průběhu neuropatických a zánětlivých bolestivých stavů dochází ke snížení synaptické inhibice (disinhibice). V zadním rohu míšním jsou uloženy první nociceptivní synapse vzestupných drah bolesti, je to tedy významné modulační místo, kde je informace o přítomnosti bolestivého podnětu regulována.

Tuto disertační práci charakterizují tři hlavní cíle, každý je zaměřen na modulaci míšního synaptického přenosu, avšak různými molekulami, zásadními pro zpracování bolesti. **Prvním cílem** bylo studovat úlohu prozánětlivého cytokinu - inhibičního faktoru migrace makrofágů (MIF), v nociceptivní signalizaci po navození periferní neuropatie vyvolané chronickou konstrikcí sedacího nervu. **Druhým cílem** bylo studovat úlohu anandamidu (AEA) v modulaci excitačního synaptického přenosu na prvních nociceptivních synapsích v superficiální oblasti zadního rohu míšního po periferním zánětu navozeném aplikací karagenanu. **Třetím cílem** bylo studovat modulační úlohu regulačního proteinu kanabinoidního receptoru 1 (CB₁), SGIP1, na prvních nociceptivních synapsích rovněž u zánětlivých stavů.

K dosažení těchto cílů byly provedeny elektrofyziologické pokusy in vitro, kdy byly v akutních míšních řezech snímány postsynaptických proudy z celé buňky metodou terčíkového zámku. Tyto pokusy byly podpořeny biochemickými metodami (imunohistochemie, PCR) a doplněny in vivo behaviorálními testy.

Naše výsledky ukázaly, že systémové podání inhibitoru MIF, ISO-1, tlumilo mechanickou a tepelnou hypersensitivitu navozenou chronickou konstrikcí sedacího nervu u samců, ale ne u samic myší. Kromě toho aplikace ISO-1 částečně obnovila rovnováhu mezi excitačním a inhibičním synaptickým přenosem v superficiální oblasti zadního rohu míšního a snížila infiltraci makrofágů do místa poranění periferního nervu a spinálních ganglií. Inhibice aktivity MIF ovlivnila rovněž projevy neurogenního zánětu. Pokud jde o druhý cíl, naše již publikovaná data ukázala, že při periferním zánětu je inhibiční účinek aplikace AEA na nociceptivní synaptický přenos zesílen. Kromě toho delece proteinu SGIP1 zesílila inhibici míšního nociceptivního přenosu indukovanou aktivací receptoru CB₁.

Výsledky této doktorské studie odhalily, že modulace neuroinflamace a nociceptivního synaptického přenosu prostřednictvím cytokinu MIF, AEA a SGIP1 proteinu hraje zásadní roli v nociceptivní signalizaci vyvolané periferní neuropatií nebo zánětem. Tato zjištění vyžadují další implementaci, aby mohla účinně přispět k praktické léčbě chronické bolesti.