

Souhrn

V předkládané práci je zpracován komplexní pohled na problematiku role proteinázami aktivovaných receptorů (PARs) v patogenezi nemocí CNS a částečně též nemocí nádorových.

Z výsledků této práce studie vyplývá, že koncentrace PAR2 v mozkomíšním moku nelze považovat za marker neuronálního poškození ani marker typický pro jednotlivá neurodegenerativní onemocnění. Exprese a aktivita PAR2 v CNS však může v případě lidských neurodegenerativních onemocnění odrážet aktivitu těchto onemocnění.

Pro studium role PAR2 v patogenezi neurodegenerativních onemocnění charakterizovaných poškozením bílé hmoty a oligodendrocytů je zásadní přesný morfologický popis patologie jednotlivých onemocnění. Ve studii zaměřené na patologii onemocnění motorického neuronu jsme prokázali, že s degenerací bílé hmoty kortikospinálních provazců dochází k reaktivní mobilizaci oligodendrocytů. Dále jsme potvrdili existenci nové varianty mnohotné systémové atrofie (MSA), atypické MSA, charakterizované specifickou degenerací hipokampálních neuronů. Z hlediska PAR2 je důležitá role kallikrein 6–PAR2 systému, jehož aktivita snižuje agregaci α -synukleinu a může být v případě MSA deficientní. Lze předpokládat, že predominantní deficiencie aktivity kallikrein 6–PAR2 systému v hipokampu může být jedním z faktorů, který umožní vznik neuronálních inkluzí α -synukleinu u atypické MSA.

Dále jsme diskutovali vztah PAR2 a proteinů spojených s neurodegenerativními onemocněními, které mohou do určité míry sdílet společné cesty a mediátory endosomálně-lyzozomální degradace. Dysfunkce těchto mechanismů tak může přispívat k defektní degradaci či abnormálnímu transportu dalších proteinů zahrnujících produkty štěpení amyloidového prekurzorového proteinu, protein tau, α -synukleinu či TDP-43 a je tak možné, že se zvýšená aktivita PARs tak může nepřímo spolupodílet na narušení proteostázy buňky.

Při hodnocení funkce PARs *in vivo* a *in vitro* modelech patogeneze neurodegenerativních a dalších, zejména nádorových, onemocnění je nutné zohlednit celou řadu faktorů zahrnujících interakce PARs a aktivitu proteináz a jejich inhibitorů, protože tyto modely jsou často zatíženy selektivitou užitých metod aktivace či inhibice aktivity PARs a následné analýzy indukovaných signálních funkcí a výsledného, často komplexního, fenotypu.

Pouze přesná charakterizace exprese PARs, jejich signálních aktivit, aktivity proteináz a jejich inhibitorů a přesná specifikace daných onemocnění na morfologické a následně funkční úrovni umožní potenciální úspěšnou modifikaci těchto dějů v rámci terapie řady onemocnění, zejména nádorových a zánětlivých, na jejichž patogenezi se PARs významně podílejí.