

Souhrn

Úvod a cíl: Neuropeptidy tvoří rozsáhlou skupinu biologicky aktivních látek a jejich účinky závisí na aktivitě a lokalizaci specifických receptorů.

Dosud není zcela objasněn mechanismus regulačních/modulačních účinků neuropeptidů a tyto mezery v našich znalostech pak ztěžují možnost jejich terapeutického ovlivnění. Naší hypotézou bylo, že podobně jako byly popsány účinky galaninergního systému na kardiovaskulární systém, může být galaninergní systém jedním z významných modulátorů hypotalamo-hypofýzo-adrenální osy a může proto modulovat stresovou odpověď či patofyziologii vybraných neurologických onemocnění.

Cílem naší práce bylo zjistit přítomnost a expresi galaninových (GalR) a CRH (CRH-R) receptorů za bazálních podmínek a při stresu v adenohipofýze a hypofýze a za patologických podmínek v míše na myším modelu roztroušené sklerózy, experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (EAE) a určit buněčnou lokalizaci GalR1 (oligodendrocyty, mikroglie, astrocyty, ependymální buňky a endotelové buňky v kapilárách).

Výsledky: Expresе všech testovaných galaninergních peptidů byla stanovena v adenohipofýze. Bylo zjištěno, že exprese mRNA GalR2 v adenohipofýze za bazálních podmínek byla mnohem vyšší než exprese mRNA GalR1 a GalR3. Zatímco akutní stres nevyvolal v adenohipofýze žádné změny v expresi GalR2, exprese receptoru GalR1 se naopak zvýšila a exprese receptoru GalR3 se snížila. Expresе CRH receptorů byla zkoumána v hypofýze u kontrolních skupin Wild-type (WT) myši a CRH knock-out (KO) myši. Zatímco u WT a CRH-KO zvířat se relativní exprese mRNA pro CRH-R1 významně nelišila, exprese mRNA pro CRH-R2 byla významně vyšší u zvířat WT. Expresе mRNA obou receptorů CRH v intervalu akutního stresu 30 minut se nelišila od kontrolních hodnot. Stres v intervalu 120 minut vyvolal významný pokles jak CRH-R1, tak CRH-R2. Toto zjištění podpořilo stanovení exprese mRNA CREB, jejíž hladiny se rovněž snížily po aplikaci akutního stresu v intervalu 120 minut. Imunohistochemická analýza odhalila u modelu EAE expresi GalR1 v ependymálních a endoteliálních buňkách míchy, v oligodendrocytech byla zjištěna slabá imunoreaktivita. Expresе mRNA GalR1 byla v míše snížena. Distribuce GalR1 byla stanovena v gliových buňkách v modelu EAE.

Závěr: V práci jsme prokázali přítomnost galaninu, galanin like peptidu a všech tří podtypů galaninových receptorů v adenohipofýze a CRH receptorů v hypofýze za bazálních podmínek a po stresu. Prokázali jsme zapojení galaninergního a CRH systému v adenohipofýze a hypofýze do regulace stresu. Stanovili jsme také distribuci GalR1 v gliových buňkách v modelu EAE a zjistili snížení mRNA GalR1 v míše.