

Studium mechanismů a důsledků působení excitotoxických látek v centrálním nervovém systému

MUDr. Vladimír Riljak, Ph.D., Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Fenomén schopnosti živých organismů a jejich nervové tkáně reagovat na různé fyziologické i patologické podněty (navíc v různých obdobích života jedince různě) je zajímavým nejen z hlediska teoretického studia funkcí nervové tkáně, ale má i význam praktický. Modulace, případně přímo iniciace plastických (v tomto smyslu především regeneračních) pochodů může být dobrou strategií jak ovlivnit porušené neuronální okruhy. Excitotoxicita je procesem vedoucím k zániku nervových buněk masivní aktivací glutamátových receptorů a je pravděpodobně rozhodujícím mechanismem rozvoje řady onemocnění (lidská temporální epilepsie, neurodegenerativní onemocnění). Chemickými modely tohoto procesu jsou aplikace kyseliny kainové (KA) a kyseliny domoové (DA) - agonisté ionotropních glutamátových receptorů. V této práci je předkládán soubor výsledků, které sledují dopady aplikace excitotoxických látek v konvulzivních a nekonvulzivních dávkách s přihlédnutím k ontogeneze nervového systému. Aplikace KA laboratornímu potkanovi v konvulzivní dávce vede k degeneraci CA1 a CA3 oblasti hipokampu. Intenzita degenerativních změn (sledováno histologicky kombinací barvení bis-benzimidu a Fluoro-Jade B) stoupá spolu se stářím zvířete (hodnoceno mezi 18.-35. dnem po narození a dále pak v dospělosti). U dospělých zvířat v testu „openfield“ prokazujeme nástup typického záchvatovitého chování „wet dog shakes“ třicet minut po aplikaci KA. V druhé skupině experimentů jsme sledovali vliv aplikace nekonvulzivních dávek excitotoxinu. Nenalezli jsme histologicky patrné degenerativní změny, chování v testu openfield však bylo ovlivněno. Aplikace kyseliny domoové v dospělosti vede bezprostředně ke zvýšené lokomoci a pro-explorativnímu chování. Tento efekt přetrvává i dva týdny po aplikaci. DA ovlivňuje i charakteristiku péče zvířete o sebe sama. Je-li DA aplikována během časně ontogeneze (mezi 10.-14. postnatálním dnem) zaznamenali jsme změny chování až tři měsíce od aplikace (doba strávená pohybem, uražená dráha). Aplikace KA v dospělosti vede bezprostředně po aplikaci k proexplorativnímu chování, které mizí týden po aplikaci, kdy se KA zvířata neliší od kontrol.

Riljak V, Marešová D, Pokorný J, Jandová K. Subconvulsive dose of kainic acid transiently increases the locomotor activity of adult Wistar rats. *Physiol Res.* 64(2):263-7, 2015

Schwarz M, Jandová K, Struk I, Marešová D, Pokorný J, **Riljak V**. Low dose domoic acid influences spontaneous behavior in adult rats. *Physiol Res.* 63(3):369-76, 2014

Riljak V, Milotová M, Jandová K, Pokorný J, Langmeier M. Morphological changes in the hippocampus following nicotine and kainic acid administration. *Physiol Res.* 56(5):641-9, 2007