

A kokain- és amfetamin-regulált transzkript (CART) peptid a gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban szerepet játszó neuronális hálózatokban

Doktori értekezés – Összefoglalás

dr. Kozsurek Márk

A kokain- és amfetamin-regulált transzkript (CART) peptid számos élettani folyamat szabályozásában játszik szerepet: többek között hatással van a jutalmazó-megerősítő rendszerre, a táplálékfelvétel szabályozására és egyes endokrin működésekre. A CART peptid szerepét a gerincvelői szintű fájdalomérzékelésben viselkedési vizsgálatok valószínűsítették, de a viselkedési tesztek eredményeinek anatómiai alapjai teljességgel hiányoztak. A hátsó szarv felületes lamináiban, amelyek a nociceptív információfeldolgozás kiemelten fontos területei, sűrű CART-immunreaktív rosthálózatot írtak le, de ismeretlen volt, miként illeszkedik a CART peptid a gerincvelő fájdalmas stimulusokat feldolgozó és továbbító neuronhálózatainak működésébe.

Annak érdekében, hogy a patkány gerincvelő felületes lamináiban végződő CART-erg rostok eredetét meghatározzuk, többes immunfluoreszcens festéseket végeztünk CART ellenes antitesttel és a primer afferensekre, serkentő és gátló interneuronokra, valamint a leszálló pályákra jellemző különböző neurokémiai markerekkel. A kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP), mely a peptiderg primer afferensek markere, a lamina I, ill. II területén végződő CART-immunreaktív terminálisok 72,6%, ill. 34,8%-ában volt jelen. Ezen rostok többsége P-anyagot (SP) is tartalmazott. A lamina I-II-ben a CART-pozitív végződések egy másik csoportjában a CGRP nem volt kimutatható, de ezek SP vagy szomatosztatin (SOM) mellett vezikuláris glutamát transzporter 2-t exprimáltak, mely elsősorban a serkentő interneuronok axonvégződéseiben van jelen. A lamina I területén a CGRP-immunpozitív terminálisok mintegy fele tartalmazott CART peptidet, és a CGRP/CART-erg végződések jó részében a galanin (GAL) – a krónikus fájdalom szindrómák egyik kulcsfehérjéje – is megfigyelhető volt. Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint a CART-immunreaktív terminálisok főleg aszimmetrikus szinapsziszokat hoztak létre a felületes laminák neuronjaival, ill. azok dendritjeivel. Retrográd pályajelölés és többes fluoreszcens immunhisztokémia együttes alkalmazásával vizsgáltuk a CART- és/vagy CGRP-immunpozitív terminálisok kapcsolatát a lamina I spinoparabrachialis projekciós neuronjaival, melyek többsége a fájdalmas stimulusokat továbbítja a supraspinalis struktúrák irányába. A vizsgált projekciós sejtek mindegyike fogadott CART-, ill. CART/CGRP-tartalmú axonvégződéseket. A sejtfelszínre vonatkoztatott terminális sűrűség a projekciós neuronok egyetlen morfológiai vagy neurokémiai alcsoportja esetében sem mutatott szignifikáns különbséget.

Eredményeink szerint a hátsó szarv felületes lamináiban látható CART-immunreaktív rostok többsége nociceptív primer afferens, egy kisebb csoportja pedig lokális interneuron eredetű. A CART és a nociceptív peptidek együttes előfordulása a primer afferensekben, ill. lokális interneuronokban azt sugallja, hogy a CART hatással lehet a glutamaterg neurotranszmisszióra, valamint befolyásolhatja a CGRP, SP, GAL, ill. SOM felszabadulását és hatását a nociceptív információfeldolgozás komplex folyamataiban. Megfigyeléseink szerint a CGRP/SP-tartalmú primer afferensek CART-erg alcsoportja közvetlenül innerválja a lamina I spinoparabrachialis neuronjait attól függetlenül, hogy azok mely neurokémiai vagy morfológiai altípushoz tartoznak.

Mindezek az adatok a CART peptid gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban betöltött szerepének anatómiai alapjait képezik.

1. Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Wittmann G, Réthelyi M, Puskár Z. (2007) Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) is present in peptidergic C primary afferents and axons of excitatory interneurons with a possible role in nociception in the superficial laminae of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci*, 26:1624-1631.

2. Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Puskár Z. (2009) Nonselective innervation of lamina I projection neurons by cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART)-immunoreactive fibres in the rat spinal dorsal horn. *Eur J Neurosci*, 29:2375-2387.