

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0163**

Analýza nervových zakončení sprostredkujúcich vnútornú bolesť pomocou optogenetických metód a multifotónovej mikroskopie.

Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Alžbeta Trančíková, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Jesseniova lekárska fakulta, Martin**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav patologickej fyziológie, JLF UK v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
University of South Florida, USA

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Neboli udelené patenty ani podané patentové prihlášky

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Hennel M, Harsanyiova J, Ru F, Zatzko T, Brozmanova M, Trancikova A, Tatar M, Kollarik M. Structure of vagal afferent nerve terminal fibers in the mouse trachea. *Respir Physiol Neurobiol* 2018; 249: 35-46.
2. Trancikova A, Kovacova E, Ru F, Varga K, Brozmanova M, Tatar M, Kollarik M. Distinct Expression of Phenotypic Markers in Placodes- and Neural Crest-Derived Afferent Neurons Innervating the Rat Stomach. *Dig Dis Sci* 2017. doi: 10.1007/s10620-017-4883-5.
3. Wang J, Kollarik M, Ru F, Sun H, McNeil B, Dong X, Stephens G, Korolevich S, et al. Distinct and common expression of receptors for inflammatory mediators in vagal nodose versus jugular capsaicin-sensitive/TRPV1-positive neurons detected by low input RNA sequencing. *PLoS One* 2017; 12: e0185985. (IF 2.81)
4. Harsanyiova et al. Vagus nerves provide a robust afferent innervation of the mucosa throughout the body of the esophagus in the mouse. *Dysphagia*, podmienečne akceptované
5. Kollarik et al. Mechanosensitive properties and location of nerve terminals of the dorsal root ganglia (DRG) afferent C-fibers innervating the guinea pig esophagus“ (*Journal of Physiology*), zaslané do tlače

Uplatnenie výsledkov projektu

V našom projekte sme sa zaoberali štúdiom viscerálnej bolesti a jej moduláciou. Viscerálna bolesť (bolesť vnútorných orgánov) je vážny klinický problém, keď liečba príčiny je neúčinná, nie je k dispozícii, alebo je príčina bolesti neznáma. Bohužiaľ, dostupné liečebné

možnosti sú vo väčšine prípadov neadekvátne. Nové a účinnejšie liečebné stratégie zamerané na zmiernenie utrpenia pacientov s viscerálnou bolesťou sú urgentne potrebné. Hlavnou prekážkou pri vývoji nových liekov proti bolesti je nedostatočná znalosť a pochopenie mechanizmov bolesti, a to predovšetkým v oblasti viscerálnej bolesti. Naš projekt si preto kládol za cieľ znížiť túto medzeru v poznatkoch mechanizmov a patológie viscerálnej bolesti, čo sa nám aj úspešne podarilo. Tieto poznatky môžu viesť k vývoju nových, efektívnejších ale hlavne cielene lokalizovaných terapií.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V našom projekte sme si stanovili 3 základné ciele, zamerané na rozšírenie poznatkov o mechanizmoch sprostredujúcich viscerálnu bolesť.

Cieľ 1.: Štruktúrna analýza nervových zakončení nociceptorov odvodených z neurálnej lišty a plakód.

Naše štúdie úplne po prvýkrát odhalili štruktúru a distribúciu nociceptorov v pažeráku odvodených z neurálnej lišty a plakód, ktoré boli predtým neznáme.

Cieľ 2.: Funkčná analýza nervových zakončení nociceptorov odvodených z neurálnej lišty a plakód v hornej časti tráviaceho traktu.

Zaviedli sme nové elektrofyziológické postupy na funkčnú analýzu nervových zakončení odvodených z neurálnej lišty vs. nociceptorov odvodených z plakód v orgánoch hornej časti tráviaceho traktu. Najdôležitejšie zistenia súvisiace s týmto cieľom sú i) že DRG odvodené z neurálnej lišty projektujú do pažeráka výlučne len nociceptory; ii) že tieto pažerákové DRG nociceptory majú vysoký prah pre stimuláciu sliznice; iii) že podskupina pažerákových DRG nociceptorov reaguje na ezofageálnu distenziu a rozlišuje škodlivé úrovne tejto distenzie iv) že pažerákové DRG nociceptory inervujú tak sliznicu, ako aj myenterickú vrstvu.

Cieľ 3.: Expresia kľúčových senzorických receptorov a markerov v nervových zakončeniach nociceptorov odvodených z neurálnej lišty a plakód v hornej časti tráviaceho traktu.

Po prvýkrát sme poskytli presvedčivý dôkaz, že žalúdok nie je inervovaný vagovými nociceptormi odvodenými z neurálnej lišty.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

In our project, we have set ourselves 3 basic goals aimed to extend the knowledge of mechanisms mediating visceral pain.

Aim 1.: Structural analysis of nerve terminals of neural crest-derived vs. placodes-derived nociceptors in the esophagus and stomach.

For the first time, our studies revealed the structure and distribution of nociceptors in the esophagus derived from the neural bar and plaques.

Aim 2: Functional analysis of nerve terminals of neural crest-derived vs. placodes-derived nociceptors in the upper digestive tract.

We have introduced new electrophysiological procedures for the functional analysis of nerve terminals derived from the neural crest vs. nociceptors derived from placodes in the organs of the upper digestive tract. The most important findings related to this goal are i) that DRGs derived from the neural crest project exclusively nociceptors into the esophagus; ii) that these esophageal DRG nociceptors have a high threshold for mucosal stimulation; iii) that a subset of esophageal DRG nociceptors respond to esophageal distension and differentiate the deleterious levels of this distension iv) that esophageal DRG nociceptors innervate both the mucosa and the myenteric layer.

Aim 3: Expression of key sensory receptors and markers in the nerve terminals of neural crest-derived vs. placodes-derived nociceptors in the upper digestive tract.

For the first time, we have provided convincing evidence that the stomach was not innervated by vagal nociceptors derived from the neural crest.