

Przewaga przetworzonych produktów w diecie, przewlekły stres i siedzący tryb życia, typowe dla społeczeństw zachodnich XXI wieku, nie sprzyjają utrzymaniu prawidłowej masy ciała. Tymczasem otyłość stanowi predyktor wielu niekorzystnych następstw zdrowotnych, między innymi bólu przewlekłego. Obserwuje się statystycznie wyższe średnie całkowitej masy tłuszczowej i obwodu talii u osób zgłaszających lekarzowi przewlekłe dolegliwości bólowe, a także średnio wyższy poziom cholesterolu i trójglicerydów, co wiąże zespół metaboliczny ze zwiększonym ryzykiem rozwoju bólu chronicznego. Co więcej, jak pokazują badania kliniczne, pacjenci otyli odczuwają ból przewlekły, w tym neuropatyczny (tzn. wynikający z uszkodzenia układu nerwowego) jako bardziej dotkliwy niż osoby o normalnej masie ciała. Z drugiej strony, przewlekły ból *per se* może pośrednio wpływać na wzrost masy ciała, poprzez czynniki takie jak ograniczenie ruchu, pogorszenie jakości snu, działania niepożądane leków, czy aspekty psychologiczne (tzw. „zajadanie stresu”).

Powiązania między bólem przewlekłym a otyłością są więc złożone i wielokierunkowe. Kliniczne manifestacje tych powiązań mają odzwierciedlenie w zależnościach na poziomie tkankowym i komórkowym. Przykładowo, oba te stany patologiczne związane są z eskalacją odpowiedzi immunologicznej: zwiększeniem aktywacji komórek układu odpornościowego, również w układzie nerwowym (**mikroglej**) i wydzielaniem przez nie czynników zapalnych, co zwrótnie wywiera wpływ na funkcje systemów nocyceptywnych, obniżając próg wrażliwości bólowej. Ponadto wyniki najnowszych badań wskazują na zaskakujące powiązania metabolizmu cholesterolu z typowymi dla bólu neuropatycznego symptomami nadwrażliwości na bodźce dotykowe poprzez funkcje jądrowego receptora wątrobowego X (*liver x receptor*, **LXR**). Aktywacja tego receptora warunkuje fizjologiczny metabolizm lipidów, ale też – przy podaniu egzogennej agonisty - obniża nadwrażliwość wykształconą w neuropatii. Dalsza zależność pomiędzy systemami nocycepcji a regulacją pobierania pokarmu wiąże się z systemem opioidowym i jego prohormonami. Działające przeciwbólowo produkty proenkefaliny (**PENK**) mają znaczenie w pobieraniu pokarmu w aspekcie motywacyjnym (wpływ enkefalin) i nagradzającym (beta-endorfina). Tak zwane hormony głodu i sytości, **grelina** i **leptyna**, nie tylko regulują pobieranie pokarmu, ale też oddziałują na transmisję nocyceptywną poprzez receptory na neuronach proopiomelanokortynowych (**POMC**), uwalniających zarówno czynniki pronocyceptywne (hormony: melanotropowy - alfa-MSH, adrenokortykotropowy - ACTH) jak i analgetyczne (peptyd opioidowy beta-endorfina). Z kolei zarówno alfa-MSH, jak i ACTH działają probólowo poprzez receptor melanokortynowy typu 4 (**MC4R**), odgrywający ważną rolę także w procesach homeostazy energetycznej. Podczas gdy dysfunkcja MC4 powoduje otyłość, blokada MC4 hamuje nadwrażliwość bólową, prawdopodobnie m. in. z powodu wzrostu poziomu probólowych ligandów MC4 powstających z POMC, specyficznego w warunkach uszkodzenia nerwu, a wynikającego z mechanizmów kompensacyjnych.

W świetle tych szerokich, a jednocześnie wciąż niebadanych szczegółowo powiązań otyłości i bólu, również neuropatycznego, poprzez realizację niniejszego projektu, stosując modele otyłości *in vivo*, testy behawioralne mierzące próg wrażliwości, metody analizy biochemicznej oraz techniki *in vitro*, mamy nadzieję odkryć i opisać wspólne i rozbieżne cechy nadwrażliwości indukowanej otyłością z bólem neuropatycznym wynikającym z uszkodzenia układu nerwowego, a także wyjaśnić komórkowe przyczyny obserwowanego często

w warunkach klinicznych zaostrzenia symptomów neuropatii w otyłości. Pozwoli to wytypować cele terapeutyczne zapewniające zmaksymalizowaną skuteczność przeciwbólową w nadwrażliwości i w neuropatii u pacjentów z otyłością dzięki uwzględnieniu specyfiki konkretnej etiologii, a także zidentyfikować marker podwyższonego ryzyka wystąpienia bólu neuropatycznego u osób otyłych.

