

Ból neuropatyczny, który rozwija się między innymi w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, cukrzycy, zakażeń wirusowych, nowotworów czy stwardnienia rozsianego wciąż jest wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Dotyka nawet 7-10% populacji ogólnej, przy czym najczęściej pojawia się u pacjentów powyżej 50 roku życia i u kobiet (z nie do końca zrozumiałych względów). Ten rodzaj bólu niesie ze sobą wiele negatywnych konsekwencji ze względu na szeroki zakres towarzyszących mu objawów, takich jak bezsenność, lęk, a nawet depresja. Nadal, pomimo licznych badań zarówno podstawowych jak i klinicznych, obecny stan wiedzy nie pozwala na jego efektywne uśmierzenie. Farmakoterapia bólu o dużym natężeniu oparta jest między innymi na stosowaniu leków opioidowych, takich jak morfina, buprenorfina i oksykodon. Leki te wywołują jednak wiele efektów niepożądanych, przez co nie mogą być stosowane przez dłuższy czas. Dlatego też podejmuje się próby opracowywania skuteczniejszego sposobu leczenia, opartego na stosowaniu terapii łączonej z nieopiodowymi substancjami łagodzącymi symptomy bólowe, z jednoczesnym zmniejszaniem dawek przyjmowanych opioidów. Projekt jest wynikiem wieloletnich badań autorki nad neuroimmunologicznym podłożem procesów bólowych, umożliwi kontynuację eksperymentów i zgłębianie tych ważnych zagadnień. Obecnie wiadomo już, że w rozwoju neuropatii biorą udział zarówno neurony, jak i komórki nieneuronalne (mikroglej, astroglej, neutrofile). Te populacje komórek „komunikują się” ze sobą poprzez uwalnianie licznych czynników, w tym chemokin. W tych które wykazują silne właściwości probólowe upatruje się jednej z przyczyn rozwoju dotykowej i termicznej nadwrażliwości, a także osłabienia efektywności leków opioidowych w neuropatii. Co ważne, niektóre z substancji modulujących aktywność mikrogleju, które planujemy badać w ramach niniejszego projektu są już stosowane w klinice (np. minocyklina, marawirok), jednakże żadna z nich nie jest wykorzystywana do leczenia pacjentów cierpiących z powodu neuropatii. Celem projektu jest określenie neuroimmunologicznego podłoża leżącego u podstaw bólu neuropatycznego o różnej etiologii. Obecnie sklasyfikowanych jest 50 chemokin i 20 ich receptorów. Najnowsze badania wskazują, że wiele z chemokin wywiera efekty probólowe, a niektóre z nich mogą osłabiać efekty analgetyczne morfiny (m.in. CCL1/2/3/7/9 oraz CXCL10/11/13). Nasze wieloletnie badania wskazują, że obok inaktywacji chemokin, także blokada ich receptorów (n.p. CCR1/2/3/4/5; CXCR3), może przynieść korzyści terapeutyczne. Dlatego projekt skupia się na możliwości wykorzystania modulacji systemu chemokinowego w przywróceniu skuteczności opioidów oraz w opóźnieniu rozwoju tolerancji po wielokrotnych podaniach opioidów. Eksperymenty będą przeprowadzane na samicach i samcach myszy/szczurów, w celu zbadania różnic związanych z płcią. Wszystkie planowane procedury są zgodne z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu. Zamierzamy wykorzystać dwa powszechnie stosowane zwierzęce modele bólu neuropatycznego o odmiennym patomechanizmie - jeden odzwierciedlający neuropatię wynikającą z uszkodzenia mechanicznego, a drugi z uszkodzenia metabolicznego, będącego powikłaniem cukrzycy - jednej z najczęstszych chorób XXI wieku. Przeprowadzimy bezpośrednią modulację transmisji nocycetywnej przez zastosowanie przeciwciał neutralizujących probólowe chemokiny oraz antagonistów blokujących receptory chemokinowe. Umożliwi to określenie stopnia udziału poszczególnych elementów układu chemokinowego w patogenezie bólu neuropatycznego oraz rozwoju tolerancji opioidowej. Planujemy również pośrednie działanie poprzez farmakologiczne hamowanie aktywacji wspomnianych komórek, które są zdolne do produkcji m.in. probólowych chemokin. Ponadto, co najistotniejsze, zaplanowaliśmy wielokrotne, jednoczesne podawanie immunomodulatorów z lekami opioidowymi. Najnowsze wyniki badań wskazują, że na poziomie komórki zachodzi interakcja pomiędzy receptorami chemokinowymi i opioidowymi, a jej farmakologiczna modulacja może być korzystna i daje nadzieję na skuteczność łącznych podań. Efekty przeciwbólowe ocenimy w testach behawioralnych, a następnie dzięki zastosowaniu metod biologii molekularnej zbadamy zmiany ekspresji wybranych genów oraz białek celem określenia ich roli w efektach testowanych substancji o potencjale analgetycznym. Ponadto, badania na pierwotnych hodowlach mikrogleju, astrogleju i neutrofile pozwolą określić bezpośredni wpływ substancji o działaniu przeciwbólowym na aktywność tych komórek. **Podsumowując, wyniki uzyskane w trakcie realizacji niniejszego projektu pozwolą poszerzyć wiedzę o mechanizmach leżących u podstaw rozwoju i utrzymywania się bólu neuropatycznego, a także umożliwią wykorzystanie nowych punktów uchwytu w celu opracowania skutecznej politerapii, która będzie mogła być wdrożona w przypadku konieczności wielokrotnych podań leków opioidowych. Rezultaty badań planujemy opublikować w renomowanych międzynarodowych czasopiśmie, prezentować na konferencjach, a ponadto staną się one podstawą 2-3 rozpraw doktorskich.**

