

Ból dotyka każdego, na szczęście nie wszyscy doświadczymy bólu, którego nie uda nam się ujarzmić. Niestety, ciągle wielu z nas, tj. ponad 1/5 Polaków, **czyli 7.6 miliona osób doświadcza bólu przewlekłego**, którego leczenie jest często nieefektywne.

Współczesne podejście do leczenia bólu opiera się, w uproszczeniu, na lekach z czterech głównych klas: 1) *te hamujące stan zapalny na obwodzie* (np. *ibuprofen*), 2) *te działające na ośrodkowe zakończenia obwodowych włókien nerwowych* (np. *pregabalina*), 3) *opioidy o złożonym działaniu na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy* (np. *morfina*), oraz 4) *związki przywracające równowagę monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym* (np. *duloksetyna*). Te ostatnie są również stosowane w leczeniu chorób afektywnych, np. depresji. Wielu z nas szczęśliwie nie doświadczy efektów tych ostatnich trzech klas leków, ponieważ są one szczególnie stosowane w różnych stanach bólu przewlekłego. Tak więc, gdy boli nas głowa lub ząb raczej sięgniemy po tzw. *'enelpeszety'* (NLPZ – niestereoidowe leki przeciwzapalne) jak *ibuprofen*, które z powodzeniem ukoją nasz ostry, ale przejściowy ból. Sytuacja się komplikuje, kiedy ból trwa przez dłuższy czas i nie odpowiada na standardowe leki przeciwbólowe.

Problem bólu chronicznego, mocno zarysowany w chorobach nowotworowych, stwardnieniu rozsianym, cukrzycy, czy obwodowym zapaleniu/uszkodzeniu nerwów, wymaga specjalistycznego podejścia. W wielu przypadkach sięgamy wtedy po związki o poszerzonym działaniu; niestety ich długoterminowe przyjmowanie często skutkuje wieloma efektami ubocznymi (od fizycznych objawów typu chroniczne mdłości czy powodujące wtórny ból zatwardzenia, po uzależnienia). Może to być zaskakujące, ale wiele z obecnie stosowanych leków przeciwbólowych nie ma w pełni znanego mechanizmu(ów) działania. **Misją mojej grupy jest poszukiwanie innowacyjnych rozwiązań mających na celu ukorzenie bólu z jak najmniejszą ilością efektów ubocznych.** Robimy to poprzez lepsze zrozumienie podstaw funkcjonowania układu nerwowego. Proces ten jest długofalowy i wymaga zrozumienia podstaw fizjologii tak zwanej osi bólowej. Szczęśliwie mamy dziś coraz więcej narzędzi, które pozwalają nam na podejście do tego tematu w sposób bardzo precyzyjny, oferując rozpracowanie mechanizmów transmisji (czyli przekazywania) impulsów bólowych na poziomie molekularnym. W badaniach prowadzonych przez moją grupę na Uniwersytecie Jagiellońskim oraz przez naszych współpracowników na King's College w Londynie koncentrujemy się na zrozumieniu funkcjonowania naszych własnych (tj. endogennych) układów regulujących ból. Przykładem ich działania może być szczepienie na Covid-19, gdy przerażający pielęgniarz skupi naszą uwagę na igle penetrującej nasze ramię odczujemy ból zupełnie inaczej niż gdybyśmy odwrócili wzrok. W innej sytuacji, stanięcie na rozbitej szklance w pokoju gościnnym będzie zupełnie innym doświadczeniem, niż gdy stąpniemy na rozbitym szkłe podczas ucieczki przed wściekłym psem. **W obu sytuacjach aktywują się tak zwane 'zstępujące ścieżki modulujące ból' – te hamujące i te podsycające. To nimi zajmuje się mój zespół i to przez nie najprawdopodobniej działa ostatnia przeze mnie wspomniana klasa leków – 'antydepresanty'.**

Niestety pełne zrozumienie w jaki sposób nasz mózg jest w stanie kontrolować ból jest ciągle dalekie od doskonałości. W naszych badaniach jesteśmy w stanie selektywnie, tj. na poziomie molekularnym, aktywować te ścieżki bólowe, które wysyłają hamujący sygnał do rdzenia kręgowego – to jest do miejsca, w którym dochodzi do pierwszego przekazania informacji z jednej komórki nerwowej 'na obwodzie' (tj. tej unerwiającej np. naszą stopę) do tzw. neuronu projektującego z rdzenia kręgowego do mózgu. Po wstępnej analizie, mózg wysłała odpowiedź zwrotną do rdzenia mówiąc *'daj więcej'* (np. przerażający pielęgniarz z przykładu powyżej) lub *'zahamuj'* (np. uciekamy przed psem). W naszych badaniach, *'metoda Kopciuszka'* (czyli ziarnko po ziarnku), aktywujemy pojedyncze centra mózgu, które wysyłają swoje zakończenia nerwowe do rdzenia i obserwujemy w jaki sposób modulują one odpowiedź bólową. **W ten sposób uczymy się jaki system działa najlepiej i dzięki temu jaki system najlepiej rokuje na przyszły cel terapeutyczny, tym razem specyficzny, bez efektów ubocznych.**

W tym projekcie chcemy rozpracować noradrenergiczne ścieżki hamujące ból poprzez ich bezpośrednie działanie na zakończenia synaptyczne obwodowych włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym. To znaczy, że mózg może działać bezpośrednio na obwodowy układ nerwowy poprzez molekularny przekaźnik – noradrenalinę. **Tym razem badamy jak noradrenalina pochodząca z różnych miejsc w mózgu wpływa na przekaźnictwo nerwowe z obwodowego układu nerwowego na projektujące neurony rdzenia kręgowego.** Wiemy, że te obwodowe nerwy mają tylko jeden z dziewięciu receptorów dla noradrenaliny, tzw. Adra2c. W tym projekcie usuniemy ten receptor selektywnie, tj. tylko na tych obwodowych nerwach, i zobaczymy co się dzieje w kontekście przekazu sygnału bólowego. W przyszłości mamy nadzieję na rozpracowanie indywidualnych ścieżek jakimi mózg moduluje aktywność w pierwszej 'stacji przekaźnikowej' znajdującej się w rdzeniu kręgowym w takim stopniu abyśmy byli w stanie opracować nowe klasy leków o selektywnym działaniu przeciwbólowym.