

Ból jest zjawiskiem powszechnym, towarzyszącym człowiekowi przez całe życie. W warunkach fizjologicznych właśnie odczuwanie bodźców bólowych chroni nasz organizm przed szkodliwymi skutkami pewnych zachowań. Jednakże sytuacja ta ulega zmianie, gdy fizjologiczne odczuwanie bodźców bólowych przeradza się w patologię będącą konsekwencją chorób czy też urazów. Rozwijający się wówczas ból neuropatyczny prowadzi do postępującego pogorszenia się zarówno zdrowia fizycznego, jak i kondycji psychicznej. Farmakologiczna terapia bólu neuropatycznego jest trudna i często nieefektywna. Związane jest to zarówno ze złożonością patologicznych zmian prowadzących do tego bólu, jak również ze współwystępowaniem neuropatii z innymi jednostkami chorobowymi. Klasyczna farmakoterapia bólu oparta jest na stosowaniu leków opioidowych, takich jak morfina czy buprenorfina. Substancje te wywołują jednak wiele skutków niepożądanych, przez co nie mogą być stosowane w dłuższym okresie leczenia. Uwaga badaczy skupia się więc na opracowaniu bardziej efektywnego schematu uśmierzania bólu, opartego na stosowaniu terapii łączonej z innymi nieopiodowymi substancjami łagodzącymi symptomy bólowe (takimi jak używana coraz częściej pentoksyfilina czy minocyklina) z jednoczesnym zmniejszaniem dawek przyjmowanych opioidów. Dzisiejsza wiedza o mechanizmach uczestniczących w rozwoju neuropatii jest wciąż uboga. Wiadomo, że w procesie tym biorą udział zarówno komórki nerwowe, jak i towarzyszące im komórki glejowe (mikroglej i astroglej). Te populacje komórek „komunikują się” ze sobą poprzez uwalnianie licznych czynników, w tym czynników immunologicznych. W wyniku aktywacji komórek mikrogleju dochodzi do wzmożonej syntezy i uwalniania czynników prozapalnych takich jak interleukina (IL)-1beta, IL-6, czy chemokina CCL3 czy XCL1. Również neurony uwalniając np. chemokinę CCL2 lub CCL5 oddziałują na komórki glejowe, poprzez receptory znajdujące się na ich powierzchni. To między innymi w zaburzeniach uwalniania cytokin, w tym chemokin - cząsteczek o silnych pronocyceptywnych właściwościach – upatruje się jednej z przyczyn rozwoju neuropatii.

Obecny projekt ma na celu określenie roli wybranych chemokin w procesach rozwoju neuropatii. Te niewielkie cząsteczki sygnałowe odgrywają niezmiernie ważną rolę w procesach immunologicznych, choć zdaje się, że ich rola w patomechanizmach bólu jest równie istotna. Obecnie sklasyfikowanych jest 20 receptorów chemokinowych oraz 50 ich naturalnych endogennych ligandów. Zweryfikowany jest już udział niektórych chemokin (jak np. CX3CL1 czy CCL2) w patogenezie bólu, jednakże rola pozostałych z nich, jak również udział receptorów chemokinowych w transmisji nocyceptywnej wymaga dalszych badań. Dlatego też, wykorzystując dwa modele zwierzęce o odmiennym patomechanizmie, będziemy mieć możliwość przeanalizowania udziału chemokin z trzech podrodzin (C, CC oraz CXC) w patogenezie bólu neuropatycznego. Stosując zwierzęcy model neuropatii zostanie zbadana rola chemokin w rozwoju bólu powstającego w wyniku mechanicznego uszkodzenia układu nerwowego, natomiast poprzez zastosowanie streptozotocynowego modelu neuropatii cukrzycowej zbadany zostanie udział tych cytokin w patomechanizmach bólu towarzyszącego jednej z najczęstszych chorób XXI wieku jaką jest cukrzyca. Wykorzystując schemat terapii oparty na immunomodulacji chemokin (zastosowanie neutralizujących przeciwciał) zmienionych w wyniku rozwoju neuropatii, jak również blokując receptory do których się wiążą możliwe będzie określenie stopnia ich udziału w patogenezie bólu neuropatycznego. Ponadto badania będą dotyczyły efektów aktywacji sprzężonych z białkami G receptorów chemokinowych, czyli modulacji wewnątrzkomórkowych ścieżek przekazu sygnału. Oba podejścia zostaną wykonane w połączeniu z klasyczną terapią opioidową, co umożliwi zdefiniowanie substancji podnoszących efektywność stosowanych leków opioidowych. Dodatkowo w hodowli komórkowej mikrogleju i astrogleju, zostaną określone zmiany wybranych czynników immunologicznych ważnych dla procesu nocycepcji, a następnie zostaną skorelowanych ze zmianami obserwowanymi na poziomie rdzenia kręgowego i zwojów korzeni grzbietowych w neuropatii

Otrzymane rezultaty pozwolą nam na zaproponowanie nowego podejścia terapeutycznego, w którym to możliwość modulacji czynników immunologicznych jakimi są chemokiny umożliwi łagodzenie symptomów bólowych. Ponadto celem naszych badań jest poszukiwanie substancji, których łączne podanie z lekami opioidowymi w klinice pozwoli obniżyć ich dawki przy jednoczesnym zwiększaniu ich efektywności. Wszystkie procedury wykonywane na zwierzętach są zgodne z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*ang.* IASP), a ponadto projekt uzyskał zgodę Lokalnej Komisji Etycznej.