

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Ważnymi elementami układu nerwowego, często pomijanymi na rzecz neuronów, są mikroglej i astroglej. Komórki te pełnią szereg ważnych funkcji, m.in. tworzą barierę krew-mózg, wspomagają odżywianie neuronów, monitorują mikrośrodowisko tkanki, tworzą blizny glejowe, a dodatkowo odgrywają ważną rolę w modulacji bólu. Ból jest często pierwszym objawem choroby, a badania wskazują, że co piąty Europejczyk cierpi z powodu bólu przewlekłego. Konsekwencją neuropatii jest znaczne pogorszenie warunków życia, gdyż pacjenci często nie mogą samodzielnie funkcjonować. Objawy bólowe mogą prowadzić do lęków, depresji, odczucia cierpienia oraz pogorszenia sytuacji życiowej i materialnej. Dlatego wielu lekarzy i naukowców dąży do znalezienia metody leczenia, która przyczyniłaby się do poprawy jakości życia pacjentów z bólem neuropatycznym. Ostatnie doniesienia sugerują, że możliwe jest zwiększenie skuteczności konwencjonalnie stosowanych analgetyków poprzez zastosowanie substancji modulujących aktywność gleju. Przykładem takiej substancji, z powodzeniem zastosowanej w klinice w Krakowie jest pentoksyfilina, która w naszych badaniach wykazywała zarówno właściwości analgetyczne, jak również nasilające efekty przeciwbólowe opioidów. Aktywacja gleju prowadzi do wielu zmian w komórce, których konsekwencją jest uwolnienie czynników pro- i przeciwbólowych, a w rozwijającej się neuropatii przeważa produkcja tych pierwszych.

Nasz projekt obejmuje zbadanie właściwości i mechanizmu działania inhibitorów wybranych szlaków wewnątrzkomórkowych (minocykliny, partenolidu) oraz antagonistów CCR5 i CXCR3 (marawiroku, NBI 74330). Minocyklina jest antybiotykiem należącym do tetracyklin półsyntetycznych, stosowanym w klinice w leczeniu trądziku młodzieńczego. Ponadto w 2000 roku udowodniono, że minocyklina działa protekcyjnie na neurony oraz nerki chorych na cukrzycę. Wyniki wielu badań, w tym naszych, wykazały, że minocyklina poprzez zahamowanie aktywności mikrogleju osłabia rozwój neuropatii. Jednakże jej dokładny mechanizm działania nie został jeszcze określony i dlatego będzie to celem naszych badań. Kolejną substancją wybraną do badań jest marawirok, antagonistą CCR5, który jest ważny dla procesów zapalnych, a my przypuszczamy że jest również istotny dla powstawania i utrzymywania się bólu. Co ważne, jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV, natomiast nie był jeszcze nigdy stosowany w leczeniu neuropatii. Wstępne wyniki naszych badań wskazują, że jest to obiecujący lek wykazujący silne właściwości przeciwbólowe, a także korzystnie modulujący efekty analgetyczne leków opioidowych stosowanych w klinice. Celem naszego projektu, jest więc zbadanie zmian w poziomie ekspresji wybranych GPCR oraz czynników ważnych dla nocyciepcji, produkowanych przez glej w trakcie powstawania neuropatii oraz wykorzystanie obiecujących terapeutycznie substancji do przywrócenia równowagi między czynnikami pro- i przeciwbólowymi co może przyczynić się do złagodzenia dolegliwości bólowych u pacjentów.

Realizacja projektu jest możliwa dzięki połączeniu metod z różnych dziedzin: biologii behawioralnej (model bólu przewlekłego) oraz biologii komórki (pierwotne hodowle komórkowe), a także metod biochemicznych mających na celu zbadanie zmian na poziomie ekspresji genów (qRT-PCR) oraz białek (Western blot, ELISA, mikromacierze i/lub immunohistochemia). Do analizy interakcji szlaków wewnątrzkomórkowych, wpływu badanych substancji na morfologię i fizjologię komórki przewidujemy badania wykorzystujące hodowle komórkowe mikrogleju i astrocytów. Obecnie hodowle komórkowe są podstawowym narzędziem do badań na poziomie biologii molekularnej, genetyki i immunologii oraz umożliwiają zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw bólu neuropatycznego, co jest kluczowe dla powstania skutecznych terapii. Doświadczenia te mają nowatorski charakter, ze względu na nowe podejście do osłabiania neuropatii poprzez farmakologiczne tłumienie aktywności gleju przy użyciu w badaniach *in vitro* i *in vivo* inhibitorów szlaków wewnątrzkomórkowych czy antagonistów receptorów chemokinowych.

Podsumowując, aktywacja komórek układu nerwowego generuje odpowiedź immunologiczną, co prowadzi do rozwoju bólu neuropatycznego. Kreowanie odpowiedzi zapalnej przez mikroglej i astroglej prowadzi do uwolnienia czynników probólowych. Zastosowanie związków zaproponowanych w naszym projekcie może zmienić aktywność gleju oraz przywrócić równowagę w poziomie czynników pro- i przeciwbólowych. Dzięki wprowadzeniu terapii skojarzonej wykorzystującej standardowe leki przeciwbólowe i substancje modulujące glej możemy uzyskać efektywną metodę łagodzenia przykrych dolegliwości bólowych. Wyniki uzyskane w tym projekcie z pewnością przyczynią się do rozszerzenia wiedzy na temat mechanizmu powstawania i utrzymywania się bólu neuropatycznego i pomogą w opracowaniu nowych metod leczenia.

Wszystko, co ludzkość dotychczas uczyniła i wymyśliła, wzięło się z dążenia człowieka do zaspokojenia swych najgłębszych potrzeb i uśmierzenia bólu - Albert Einstein