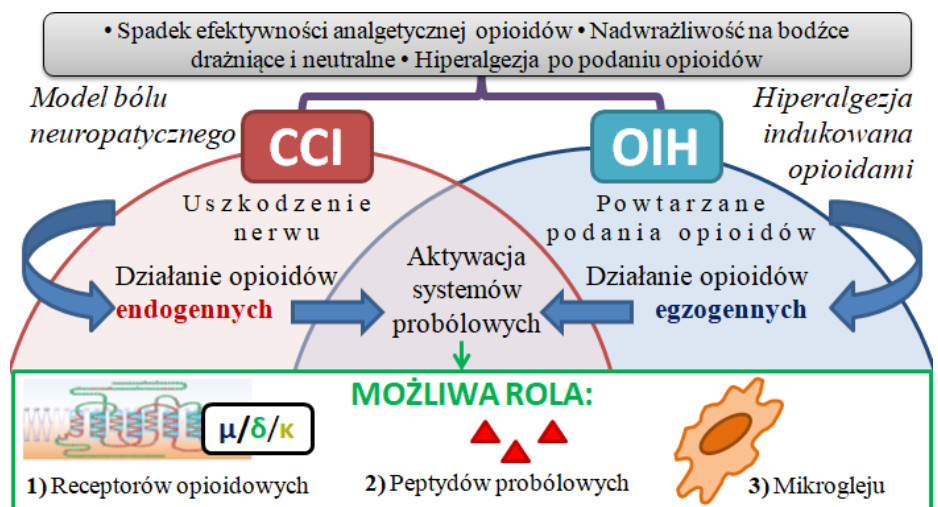


Potrzeba znalezienia skutecznej terapii przewlekłego bólu jest wciąż bardzo ważnym zadaniem współczesnej medycyny. Przewlekły ból niesie ze sobą wiele negatywnych konsekwencji nie tylko dla pacjenta takich jak obniżenie jakości życia i konieczność zmiany dotychczasowej aktywności, ale też dla całego społeczeństwa w postaci rosnących potrzeb opieki społecznej oraz wysokich kosztów opieki medycznej. Do najważniejszych przyczyn braku skutecznej terapii tego bólu należy przewlekłość choroby pociągająca za sobą konieczność długotrwałego stosowania leków i wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych. Trudności w terapii powoduje też osłabienie przeciwbólowego działania leków opioidowych w bólu neuropatycznym. Obecny stan wiedzy nie pozwala na wskazanie podłoża zmian efektywności leków opioidowych w tym rodzaju bólu, co odsuwa w czasie rozwiązanie tego problemu, podczas gdy skuteczna i bezpieczna terapia ma niezwykłą wagę dla jakości życia współczesnych, starzejących się społeczeństw.

Projekt jest wynikiem wieloletnich badań kierownika nad mechanizmami działania endogennych układów opioidowych i ich roli w procesie nocycepcji. Zadaniem tego projektu jest przebadanie zmian leżących u podstaw spadku efektywności leków opioidowych w bólu neuropatycznym i rozwijającej się równoległe do tego spadku nadwrażliwości na bodźce sensoryczne, utrudniającej codzienne funkcjonowanie pacjentów. Tematem badań będzie również mechanizm rozwoju nadwrażliwości po kilkukrotnym podaniu leków opioidowych znane jako OIH (*opioid-induced hyperalgesia*), o nieznanym mechanizmie a będące powodem problemów terapeutycznych. Zgodnie z naszą hipotezą istnieją wspólne mechanizmy w tych dwóch opisanych zjawiskach. Polegają one na uruchamianiu się w ramach utrzymania homeostazy czynników aktywujących układy probólowe w reakcji na wywołaną uszkodzeniem tkanki podniesioną przeciwbólową aktywność opioidową. W dwóch badanych przez nas modelach stymulację przeciwbólową powodują albo endogenne ligandy receptorów opioidowych (model bólu neuropatycznego, CCI), lub podany kilkukrotnie lek opioidowy (OIH). Aktywowane w odpowiedzi na tą stymulację peptydy probólowe pochodzą z różnych źródeł np. prekursorów opioidowych, układów neuropeptydowych i/lub aktywowanych komórek mikrogleju. Mikroglej jest aktywowany w reakcji na uszkodzenie tkanki i jest istotną składową zmian w bólu przewlekłym oraz ma udokumentowany wpływ na efektywność leków opioidowych. Jego rola, a szczególnie rola probólowych cytokin pochodzenia mikroglejowego w badanych przez nas zjawiskach wymaga doprecyzowania w testach *in vivo* i *in vitro*. Duże znaczenie dla aktywacji probólowych systemów mogą też mieć różnice w aktywacji receptora opioidowego przez poszczególne ligandy. Procesy następujące po połączeniu się liganda z receptorem, takie jak internalizacja receptora i kaskada wtórnych przekaźników mają wpływ na stan receptora, jego dostępność i mogą być przyczyną rozwoju tolerancji na efekty analgetyczne. Nasze wcześniejsze badania wskazują na różnice w efektywności opioidów w zależności od ich powinowactwa do receptora opioidowego typu mi lub delta, jednak znaczenie tych różnic dla badanego przez nas problemu wymaga zastosowania nowego, szerszego podejścia metodycznego. Wykonanie projektu będzie możliwe dzięki połączeniu metod z różnych dziedzin: biologii peptydów (proteomiki), biologii komórki (hodowle komórek glejowych), modeli behawioralnych (modele bólu przewlekłego, CCI i nadwrażliwości opioidowej, OIH), genetyki (ekspresja genów) oraz współpracy interdyscyplinarnej z chemikami syntetyzującymi hybrydowe związki chemiczne, potencjalne nowe leki przeciwbólowe. Rozwiązanie tego problemu wymaga rozbudowanego podejścia eksperymentalnego w oparciu o najnowszą wiedzę biologii medycznej.

Projekt będzie więc z jednej strony określał mechanizmy powstawania zjawisk niepożądanych po stosowaniu selektywnych opioidów i leków opioidowych, a z drugiej będzie poszukiwał nowych punktów uchwytu dla zapobiegania objawom niepożądanym osłabiającym terapię bólu. Postęp cywilizacyjny w życiu populacji obejmuje również skuteczne leczenie przewlekłego bólu, a osiągnięcie tego celu nie jest możliwe bez zrozumienia procesów prowadzących do jego rozwoju, a ich zrozumienie i wykorzystanie dla zaprojektowania nowych terapii jest głównym celem tego projektu.



#### OCZEKIWANE KORZYŚCI:

**Wieloaspektowe** podejście terapeutyczne (innowacyjne związki-hybrydy) możliwe dzięki uzyskanym wynikom może **pomóc osłabiać nadwrażliwość bardziej efektywnie** niż standardowa monoterapia