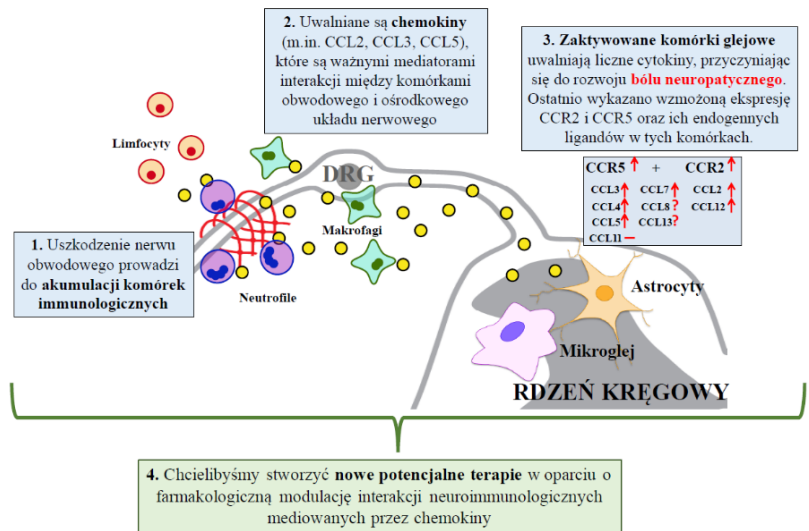


Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu definiuje ból jako nieprzyjemne doświadczenie czuciowe i emocjonalne związane z faktycznym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanki. O bólu przewlekłym mówimy, gdy utrzymuje się lub nawraca przez okres dłuższy niż 3 miesiące. Ocenia się, że dotyka on obecnie około 20% dorosłych Europejczyków, stanowiąc tym samym ważny problem kliniczny. Gdy ból przewlekły powstaje na skutek uszkodzenia lub choroby układu nerwowego, możemy mówić o bólu neuropatycznym charakteryzującym się alodynią, czyli bólem pojawiającym się na skutek działania bodźca, który normalnie nie wywołuje bólu oraz hiperalgezią, która jest nadwrażliwością na bodziec nocycyptywny. Ze względu na szeroki zakres towarzyszących objawów, takich jak bezsenność, lęk, a nawet depresja, ból neuropatyczny negatywnie wpływa na wszystkie aspekty życia pacjentów, znacznie obniżając jego jakość. Niestety terapia bólu neuropatycznego, pomimo licznych badań podstawowych i klinicznych, pozostaje niezwykle trudna, głównie z powodu złożonego i wciąż niedostatecznie poznanego mechanizmu leżącego u podstaw jego rozwoju. Ostatnie badania wykazały, że interakcje zachodzące między neuronami, komórkami glejowymi i immunologicznymi mogą być kluczowe dla powstawania i utrzymywania się bólu neuropatycznego. Zasugerowano, że w procesach tych pośredniczą głównie chemokiny. W niniejszym projekcie zamierzamy przeanalizować zmiany w poziomie licznych czynników wewnątrzkomórkowych, a także cytokin, szczególnie interleukin i chemokin, zaangażowanych w patologiczną transmisję bólu po uszkodzeniu nerwów obwodowych. Chcielibyśmy skupić się na dwóch ważnych receptorach dla chemokin, poprzez które te endogenne czynniki nocycyptywne mogą działać, a mianowicie CCR2 i CCR5.



Najnowsze dane literaturowe wskazują, że ich ekspresja jest zmieniona w bólu neuropatycznym, w szczególności w neuronach i komórkach glejowych. Wiadomo, że zaktywowane komórki glejowe są ważnym źródłem czynników probólowych, dlatego zahamowanie ich aktywacji przynosi korzystne efekty w terapii bólu. Planujemy ustalić, czy zablokowanie tych dwóch receptorów może hamować wydzielanie czynników pronocycyptywnych związanych z powstawaniem bólu neuropatycznego i promować uwalnianie czynników antynocycyptywnych przyczyniających się do osłabienia bolesnych objawów. Co więcej, planujemy porównać, czy te potencjalnie korzystne efekty są silniejsze w przypadku blokowania tych dwóch receptorów jednocześnie. Chcemy również sprawdzić, czy bezpośrednie hamowanie chemokin probólowych, takich jak CCL2, CCL7 i CCL8, może mieć jeszcze bardziej korzystny wpływ w bólu neuropatycznym. Kolejną przyczyną braku skutecznej terapii jest fakt, że powszechnie stosowane opioidy tracą swoją skuteczność w bolesnej neuropatii. W związku z tym obecnie poszukuje się skutecznej terapii skojarzonej, która pozwoli na uzyskanie silniejszych efektów przeciwbólowych bez niebezpiecznych działań niepożądanych. Poprzednie doniesienia sugerują, że niektóre chemokiny mogą wpływać na analgezję indukowaną opioidami, a blokowanie ich działania przez selektywnych antagonistów receptorów chemokinowych może posłużyć jako skuteczna koanalgezja w terapii bólu neuropatycznego. W świetle tak obiecujących wyników chcielibyśmy zbadać, czy podwójny antagonist CCR2 oraz CCR5, cenicriviroc, lub inhibitor uwalniania chemokin CCL2, CCL7 i CCL8, bindarit, mogą nasilać przeciwbólowe działanie opioidów stosowanych w klinice (np. morfiny, buprenorfiny, tramadolu i/ lub oksykodonu). Chcemy porównać, czy ewentualne efekty są lepsze niż przy użyciu selektywnych antagonistów, takich jak marawirok (antagonista CCR5) lub RS504393 (antagonista CCR2). Co ciekawe, niektóre z substancji użytych w naszym projekcie zostały już zastosowane w klinice (np. marawirok) lub włączone do kolejnych etapów badań klinicznych (np. cenicriviroc, bindarit). Jednak żaden z nich nie jest jeszcze stosowany u pacjentów cierpiących na ból neuropatyczny. Ponadto uważamy, że translacyjny charakter badań podstawowych jest niezmiernie istotny, dlatego interesujące wydaje się być zbadanie efektów badanych leków podanych różnymi drogami, tak aby wybrać najbardziej korzystny sposób aplikacji dla pacjentów. Wyniki uzyskane w ramach niniejszego projektu planujemy opublikować w recenzowanych czasopismach o międzynarodowym uznaniu, jak również zaprezentować je na konferencjach. Ponadto wyniki te staną się podstawą rozprawy doktorskiej kierownika projektu.

Mamy nadzieję, że wyniki uzyskane w tym projekcie pozwolą poszerzyć naszą wiedzę o procesach leżących u podstaw rozwoju bólu neuropatycznego i pozwolą zaproponować nowe cele farmakologiczne dla innowacyjnych i skutecznych terapii bólu neuropatycznego.