

## **Wpływ nowego niezależniającego opioidu na odpowiedź na stres**

Substancje opioidowe, takie jak morfina, są powszechnie stosowane w farmakoterapii bólu, ale mogą także wywierać wpływ na odpowiedź organizmu na stres. Działając poprzez receptory znajdujące się na powierzchni komórek nerwowych, opioidy wywołują efekty terapeutyczne, ale też całe spektrum objawów niepożądanych, takich jak uzależnienie lub nawet potencjalnie śmiertelna depresja oddechowa. Odkrycia ostatnich lat wskazują, że dzięki zastosowaniu związków o nowatorskim profilu działania możliwe jest zminimalizowanie skutków ubocznych związanych z leczeniem opioidami. W naszych badaniach planujemy wykorzystać jeden z takich związków – PZM21. Jest on tzw. funkcjonalnie selektywnym agonistą receptora opioidowego  $\mu$ , co oznacza, że po związaniu się z receptorem nie aktywuje on  $\beta$ -arrestyny, która uważana jest za białko odpowiedzialne za występowanie pewnych objawów niepożądanych typowych dla substancji opioidowych. Aktualne wyniki badań sugerują, że w odróżnieniu od morfiny PZM21 nie ma działania nagradzającego, przez co jego stosowanie wydaje się bezpieczniejsze, bo nie pociąga za sobą tak wysokiego ryzyka uzależnienia, jak ma to miejsce w przypadku stosowania konwencjonalnych opioidów.

Rola układu opioidowego w regulacji efektów stresu była przedmiotem wielu badań, które między innymi wykazały, że agoniści receptora opioidowego  $\mu$  mogą osłabiać skutki stresu. Przy użyciu modeli zwierzęcych pokazano, że podanie związków działających na ten receptor (takich jak morfina), osłabia reakcję stresową. Co więcej, udowodniono, że podania morfiny zapobiegają rozwojowi stresu pourazowego u osób, które doświadczyły traumy. Co istotne, stres jest zjawiskiem, które często dotyka osób uzależnionych od opioidów i jest jednym z powodów nawrotu uzależnienia. Szczególnie istotne jest zatem, aby poszukiwać substancji, które mogą minimalizować negatywne skutki związane z odstawieniem i abstynencją od opioidów.

Celem projektu jest ocena działania PZM21 w zwierzęcych modelach zachowań związanych ze stresem. Efekty PZM21 zostaną porównane do tych, które wywołuje morfina. Realizacja zadań badawczych pozwoli więc odpowiedzieć na pytanie czy i w jaki sposób PZM21 reguluje efekty stresu. Ponadto dokonana zostanie charakterystyka zmian molekularnych (ekspresji wybranych grup genów) wywołanych podaniem PZM21, co może wskazać na potencjalne mechanizmy leżące u podstaw jego działania.

Uzyskane wyniki mogą docelowo pomóc w ustaleniu, czy PZM21 powinien być badany pod kątem zastosowania w farmakoterapii zaburzeń związanych ze stresem. Biorąc pod uwagę dane, które świadczą o tym, że jest to związek o osłabionych właściwościach uzależniających, takie interwencje byłyby korzystne w warunkach klinicznych.