

Cel projektu: Według badań Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej na całym świecie, około jedna piąta wszystkich pacjentów cierpi z powodu uporczywego przewlekłego bólu i jest czterokrotnie bardziej narażona na współistnienie depresji niż pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej nie doświadczający bólu. Współwystępowanie bólu przewlekłego i depresji jest konsekwentnie powiązane z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem niepełnosprawności u pacjentów w porównaniu do pacjentów cierpiących na każdą z tych chorób osobno. Ponadto występuje zwiększone ryzyko samobójstwa u pacjentów z bólem przewlekłym. Najnowsze odkrycia wskazują na istotną rolę stanu zapalnego w rozwoju depresji. Dlatego zmierzamy zbadać występowanie objawów podobnych do depresji w zwierzęcym modelu bólu przewlekłego tj. bólu związanego ze wyrodnieniową chorobą stawów (zwaną osteoartrozą, OA), ze szczególnym uwzględnieniem zmian w poziomie neuroprzekaźników i zmian neurozapalnych.

Do tej pory depresja była postrzegana jako odizolowane zaburzenie psychiczne, wywołane zarówno przez czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Uważano też, że obniżenie poziomu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy jest bezpośrednio odpowiedzialne za objawy obserwowane u osób z depresją. Jednak podobieństwo objawów przeziębienia i bardzo częste współistnienie chorób przewlekłych i depresji pozwala postulować, że czynniki zapalne mogą powodować powyższe zmiany. Rzeczywiście, naukowcy odkryli podwyższone poziomy białek prozapalnych we krwi pacjentów z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. Major depressive disorder, MDD). Ponadto leczenie cytokinami zapalnymi (na przykład w przewlekłym zapaleniu wątroby) prowadzi do wystąpienia depresji u około 30% pacjentów. Dalsze dowody pochodzą ze zwierzęcych modeli depresji, w których obserwowano wzrost czynników zapalnych zarówno we krwi, jak i mózgu. Ponadto w zwierzęcych modelach depresji rozwijają się również objawy bólu przewlekłego, a mianowicie przeculica bólowa (nadmierna wrażliwość na ból) i allodynia (uczucie bólu w odpowiedzi na bodźce, które normalnie nie wywołują bólu). Dlatego w następnym kroku badań zamierzamy zidentyfikować odpowiednie biomarkery w poszukiwaniu cząsteczek związanych z rozwojem bólu przewlekłego i depresji.

Opis badań: W naszym projekcie chcielibyśmy odpowiedzieć na pytanie: jak choroba zwyrodnieniowa stawów wpływa na czynniki zapalne i poziomy neuroprzekaźników w mózgu oraz czy i jak są one ze sobą powiązane? Aby odpowiedzieć na to pytanie, ocenimy zachowanie depresyjne i lękowe w zwierzęcym modelu choroby zwyrodnieniowej stawów; następnie zmierzmy poziomy neuroprzekaźników w mózgu i czynniki zapalne zarówno we krwi, jak i w mózgu. Ponadto chcielibyśmy przeciwdziałać objawom bólu i depresji poprzez ukierunkowanie terapii na system endokannabinoidowy (ang. Endocannabinoid system, ECS), który oddziałuje zarówno na układ odpornościowy, jak i nerwowy. My i inni badacze wierzymy, że utrzymanie homeostazy jest podstawową rolą ECS. ECS obejmuje trzy podstawowe składniki: endokannabinoidy, receptory i enzymy. W badaniach skupimy się tym na ostatnim elemencie. Wykorzystanie najnowszych odkryć polifarmakologii nie tylko będzie ukierunkowane na degradację endokannabinoidów poprzez zatrzymanie ich hydrolizy (podnosząc w ten sposób endogennie wytwarzane endokannabinoidy), ale jednocześnie wytlumimy działanie prozapalnych prostaglandyn, powstających w wyniku hydrolizy niektórych endokannabinoidów, te dwa cele osiągniemy za pomocą jednego leku.

Dogmat dotyczący integralności układu immunologicznego i układu nerwowego zmienił się zaledwie dziesięć lat temu. Z najnowszych badań wynika, że istnieje związek pomiędzy profilem mikrobiologicznym jelit, a strukturą i funkcjonowaniem naszego mózgu, co przekłada się na reakcje emocjonalne. Poruszany szeroko w ostatnich latach wpływ mikrobiomu jelit człowieka w fizjologii i patologii zachęcił nas do zbadania zależności między składem mikroflory jelitowej a depresją spowodowaną przewlekłym bólem.

Wybór tematu badań: Współwystępowanie bólu przewlekłego i depresji jest konsekwentnie związane z gorszym rokowaniem i większą niepełnosprawnością u pacjentów w porównaniu z osobnikami cierpiącymi na każdą chorobę osobno. Koszt finansowy tych zaburzeń szacowany jest w miliardach, podczas gdy skutki psychologiczne i społeczne są niemożliwe do oszacowania. Wiąże się to również z kosztami finansowymi ponoszonymi przez pacjentów i całe społeczeństwo. Mimo że badania w tym zakresie ewoluowały w ciągu ostatniej dekady, konieczne jest wzmoczenie wysiłków, w celu zrozumienia biologicznych podstaw bólu przewlekłego i depresji, jednocześnie rzucając światło na konsekwencje leczenia tych dwóch wyniszczających chorób.

Oczekiwane wyniki: Proponowane przez nas kompleksowe podejście badawcze może dostarczyć informacji na temat markerów OA i ich przydatności w proponowaniu nowego schematu leczenia. Dostarczymy nowe dowody na temat skuteczności polifarmakologii, co może doprowadzić do opracowania nowej terapii w leczeniu bólu i depresji jednocześnie jako chorób współistniejących.