

„Rola receptorów kappa opioidowych we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego oraz w nowotworze jelita grubego wywołanym przewlekłym stanem zapalnym jelit ze szczególnym uwzględnieniem śmierci komórki i interakcji między komórkami układu pokarmowego”

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do nieswoistych chorób zapalnych przewodu pokarmowego. Schorzenie to jest diagnozowane u 39-350 osób na 100 000 badanych. Przyczyny tej choroby nie są do końca poznane, dlatego też wyjaśnienie patogenezы WZJG, jak również poszukiwanie skuteczniejszych form leczenia, są niezbędne w najbliższej przyszłości, by poprawić jakość życia pacjentów.

Wśród środków farmakologicznych, które mogłyby być stosowane w leczeniu WZJG wymieniane są opioidy. Od wieków opioidy są stosowane jako silne leki przeciwbólowe, ponieważ poprawiają jakość życia pacjentów po operacjach i w zaawansowanym stadium nowotworu. Podawanie opioidów wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, ponieważ towarzyszą im zaparcia, zawroty głowy, nudności, świąd czy zmiany w gospodarce hormonalnej.

Wśród receptorów opioidowych – receptory kappa (KOP) – nie są do końca scharakteryzowane w układzie pokarmowym. Udowodniono, że ekspresja KOP jest zmieniona u stanie zapalnym jelit, ponadto agoniści KOP mają korzystne działanie w chorobach zapalnych, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów czy atopowym zapaleniu skóry.

We wcześniejszych eksperymentach wykazaliśmy, że aktywacja receptorów opioidowych (MOP i KOP) powoduje poprawę stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej jelit w modelu doświadczalnym WZJG. Udowodniliśmy również zmienioną ekspresję genu kodującego receptory KOP, tj. OPRK1 w stanie zapalnym jelit i nowotworze jelita grubego.

Celem niniejszego projektu jest określenie roli receptorów KOP w przewlekłym stanie zapalnym jelit i nowotworze jelita grubego wywołanym stanem zapalnym. Pragniemy scharakteryzować interakcje zachodzące pomiędzy komórkami nabłonkowymi i nerwowymi w układzie pokarmowym i ocenić wpływ modulowania receptorów KOP na różne typy śmierci komórki, jak również proliferację komórek nowotworowych. W dalszej perspektywie chcielibyśmy zaprojektować nowe ligandy receptorów KOP działające w układzie pokarmowym.

Hipotezę badawczą zweryfikujemy poprzez ocenę potencjału przeciwwzapalnego i przeciwnowotworowego znanych ligandów receptorów KOP w mysim modelu WZJG i raka jelita grubego. Ponadto ocenimy proliferację komórek mysich linii nowotworowych jelita grubego po zastosowaniu ligandów KOP. W dalszej części projektu chcielibyśmy zbadać, w jaki sposób aktywacja receptorów KOP będzie wpływać na śmierć komórki. Kolejnym ważnym aspektem tego projektu jest określenie, czy zachodzą interakcje pomiędzy komórkami nabłonkowymi i nerwowymi po zastosowaniu ligandów receptorów KOP w układzie pokarmowym. Ponadto chcielibyśmy ocenić potencjał terapeutyczny nowych związków farmakologicznych, które będą działały przez receptory KOP, by zweryfikować, czy możliwe jest leczenie stanu zapalnego jelit i raka jelita grubego z wykorzystaniem opioidów.