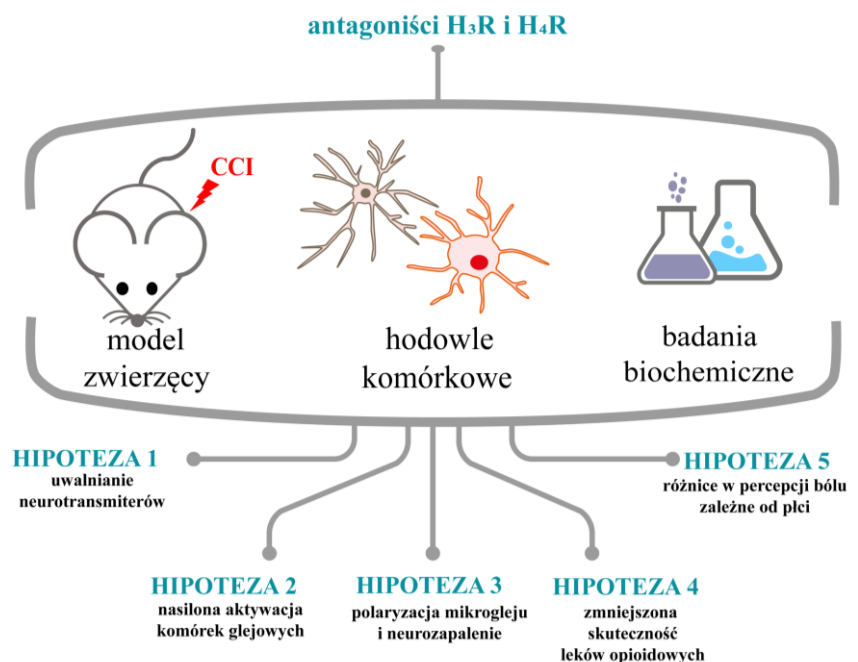


## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Ból neuropatyczny jest przewlekłym stanem bólowym, który rozwija się w wyniku uszkodzenia nerwów somatosensorycznego układu nerwowego w wyniku rozwoju różnych chorób, w tym nowotworów, cukrzycy, stwardnienia rozsianego, zakażeń wirusem HIV, a także po zabiegach chirurgicznych. Ocenia się, że ten rodzaj bólu przewlekłego dotyka 6,9-10% populacji ogólnej, a jego występowanie jest częstsze u kobiet (8%) niż u mężczyzn (5,7%). Badania epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie zaburzeń związanych z bólem (w tym migreny, fibromialgii, zapalenia stawów) u kobiet, co wiąże się ze wzmożonym stosowaniem leków przeciwbólowych. Co więcej, ból neuropatyczny wykazuje słabsze działanie leków opioidowych niż inne stany bólowe, co prawdopodobnie wynika z zaburzonego działania układu opioidowego, częściowo spowodowanego nadmierną aktywacją komórek glejowych oraz neurozapaleniem. Przewlekłość objawów i nie w pełni zrozumiałe mechanizmy rozwoju sprawiają, że ból neuropatyczny jest palącym problemem światowej opieki zdrowotnej i stanowi aktualną potrzebę medyczną. Wyniki naszych ostatnich eksperymentów sugerują, że modulacja farmakologiczna receptorów histaminowych  $H_3$  ( $H_3R$ ) i  $H_4$  ( $H_4R$ ) jest szczególnie interesującym kierunkiem badań nad nowymi celami terapeutycznymi w leczeniu bólu neuropatycznego.

W ramach naszego projektu planujemy przeprowadzić serię doświadczeń zaprojektowanych w celu zbadania mechanizmu wywołanej antagonistami  $H_3R$  i  $H_4R$  analgezji w przebiegu bólu neuropatycznego. Projekt proponuje innowacyjną i kompleksową serię eksperymentów, w tym wykorzystanie nowych antagonistów  $H_3R$  i  $H_4R$ . Ponadto, mając na uwadze, że zwiększenie skuteczności analgetyków jest ważną strategią na rzecz poprawy leczenia bólu przewlekłego, zadania badawcze zaproponowane w tym projekcie koncentrują się na problemie utraty skuteczności leków opioidowych w przebiegu neuropatii. Nasze wstępne dane wykazały, że antagoniści  $H_3R$  i  $H_4R$  nasilają przeciwbólowe działanie morfiny. Ta ważna implikacja kliniczna budzi wielkie nadzieje na konstruowanie przyszłej terapii bólu. Dlatego w obecnym projekcie planujemy połączyć leki stosowane w klinice (takie jak buprenorfina, oksykodon) z antagonistami  $H_3R$  i  $H_4R$ , aby poprawić skuteczność opioidów i zminimalizować stosowane dawki terapeutyczne. Ważnym aspektem bólu neuropatycznego jest różnica w percepcji bólu zależna od płci, co nadal pozostaje nierozwiązanym problemem. Dlatego w ramach naszego projektu zbadamy mechanizmy leżące u podstaw różnic w odczuwaniu bodźców bólowych oraz odpowiedzi przeciwbólowej na antagonistów  $H_3R$  i  $H_4R$  u samców i samic w bólu neuropatycznym. Wierzmy, że ten kierunek badań pomoże nam w opracowaniu skutecznej terapii sprecyzowanej dla płci. Dodatkowo, ważnym elementem projektu jest nasza interdyscyplinarna współpraca z chemikami, która pozwoli nam testować nowe związki o potencjalnym działaniu przeciwbólowym. Realizacja projektu będzie możliwa dzięki połączeniu różnych metod eksperymentalnych, takich jak testy behawioralne (zwierzęcy model bólu neuropatycznego), hodowle pierwotne komórek glejowych (mikrogleju i astrocytów) i analiza biochemiczna (**Schemat**).

Ograniczona skuteczność leków (takich jak opioidy), wysokie ryzyko działań niepożądanych i obserwowane różnice w percepcji bólu między płciami skłaniają nas do poszukiwania molekularnych mechanizmów tych zjawisk. Dlatego celem projektu jest pogłębienie naszej wiedzy na temat działania antagonistów  $H_3R$  i  $H_4R$  w neuropatii i dostarczenie nowych perspektyw, które mogą pomóc w zaprojektowaniu skutecznej terapii tej patologii. Wierzmy, że poznanie mechanizmów analgezji antagonistów  $H_3R$  i  $H_4R$  pozwoli nam również zrozumieć ich udział w nasileniu efektów leków opioidowych oraz różnic w odczuciach bólowych między płciami.



## OSŁABIENIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Schemat