

Substancje opioidowe, takie jak morfina, używane są w farmakoterapii bólu, jednak ich stosowanie w warunkach klinicznych jest ograniczone z powodu objawów niepożądanych, m.in. ryzyka rozwoju uzależnienia. Odkrycia naukowe ostatnich lat sugerują, że dzięki zastosowaniu substancji o nowatorskim profilu działania, tzw. funkcjonalnie selektywnych opioidów, możliwe jest zminimalizowanie niektórych działań niepożądanych. Substancje z tej grupy są zdolne aktywować jedynie wybrane wewnątrzkomórkowe ścieżki przekazywania sygnału. W przypadku opioidów, dostępne dane sugerują, że ich terapeutyczne (przeciwbólowe) efekty związane są ze ścieżką sygnalizacyjną zależną od aktywacji białka G, natomiast pewne objawy niepożądane (m.in. spadek efektywności substancji – rozwój tolerancji) mogą być mediowane są przez sygnalizację zależną od  $\beta$ -arestyny-2. Istnieją zatem przesłanki pozwalające przypuszczać, że zastosowanie substancji opioidowych, które będą wywierać efekt biologiczny jedynie przez aktywację białka G, może być korzystniejsze i bezpieczniejsze z klinicznego punktu widzenia.

Celem badań prowadzonych w ramach mojego projektu doktorskiego jest charakterystyka działania wybranych związków opioidowych cechujących się selektywnością funkcjonalną wobec białka G. Podstawowym zadaniem badawczym jest przedstawienie danych, które pomogą określić czy dzięki tym substancjom możliwe jest oddzielenie pożądaných efektów terapeutycznych od ryzyka rozwoju uzależnienia. W doświadczeniach wykorzystuję szereg testów behawioralnych, które umożliwiają pomiar wpływu badanych związków na transmisję bólową, a także ich właściwości uzależniających (uwzględniając aspekt zależności fizycznej oraz komponentę subiektywną) i wpływu na zachowania związane ze stresem. Ich uzupełnieniem są eksperymenty biochemiczne.

Podstawę mojej rozprawy doktorskiej stanowią badania dotyczące właściwości PZM21, funkcjonalnie selektywnego agonisty receptora opioidowego  $\mu$  (Manglik i in., 2016). Dane uzyskane w tym zakresie wskazują, że PZM21 osłabia wrażliwość na bodźce bólowe, jednak w przebiegu wielokrotnych podań związek wywołuje zależność fizyczną i rozwój tolerancji. Z drugiej strony wyniki wykazały, że PZM21 nie ma działania naradzającego ani wzmacniającego, co sugeruje, że w odmienny sposób wpływa on na fizjologiczne oraz subiektywne (motywacyjne i nagradzające) aspekty uzależnienia. Badania nad działaniem PZM21 objęły także ocenę wpływu tego związku na efekty morfiny. W doświadczeniach zaobserwowałam, że PZM21 nasila przeciwbólowe efekty morfiny przy jednoczesnym hamowaniu jej nagradzających właściwości. Obecnie realizuję kolejny etap tych badań, w których poddamy ocenie działanie PZM21 w zwierzęcych modelach psychopatologii związanej ze stresem w celu określenia czy ten związek powinien być badany pod kątem zastosowania w farmakoterapii zaburzeń związanych ze stresem, co poza terapią bólu jest dodatkowym obszarem potencjalnego stosowania opioidów w klinice.

Drugą część badań, także pozostającym na etapie realizacji, jest charakterystyka związków z grupy SR (SR-14968 i SR-17018; Schmid i in., 2017), które opisane zostały w literaturze jako agoniści receptora  $\mu$  o wysokim wskaźniku selektywności funkcjonalnej. Dane uzyskane do tej pory wykazały, że osłabiają one wrażliwość na bodźce bólowe. Kolejnym etapem będzie weryfikacja ich potencjału uzależniającego.

Efektom badań prowadzonych w ramach mojej rozprawy doktorskiej będzie charakterystyka związków z grupy nowych funkcjonalnie selektywnych opioidów. Mam nadzieję, że uzyskane przede mnie wyniki przyczynią się do rozwoju wiedzy na temat efektów działania tych substancji dzięki temu, że dostarczą nowych danych w zakresie ich możliwych zastosowań terapeutycznych (działanie przeciwbólowe, wpływ na następstwa stresu, modulacja efektów morfiny) i potencjału uzależniającego.