

## **Rola wspólnych ścieżek sygnałowych przekąźnictwa kannabinoidowego oraz zależnego od nocyceptyny w stanie zapalnym jelit.**

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa chorób zapalnych przewodu pokarmowego, do której należy głównie choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Uważa się, że na rozwój tych chorób u człowieka składa się wiele czynników, m.in. genetycznych i środowiskowych. Największa zachorowalność na NChZJ notowana jest w krajach wysoko rozwiniętych, a jej wzrost obserwuje się w Europie centralnej z uwagi na westernizację tego regionu. Objawy jakie prezentują chorzy z NChZJ to głównie ból brzucha, biegunka (często krwista powodująca anemię), a sama choroba jest przewlekła i przebiega z okresami wycofywania się oraz nawrotu objawów. Mimo szybkiego rozwoju wiedzy o NChZJ całkowite wyleczenie nie jest możliwe, a leczenie polega na opanowywaniu zaostrzeń choroby. Szeroka gama leków dostępna dla pacjentów nie gwarantuje stuprocentowej skuteczności, a objawy niepożądane są często obserwowane. Dodatkowo część pacjentów będzie wymagała operacji chirurgicznej, która często jest okaleczająca i również nie przynosi trwałego ustąpienia choroby. Z uwagi na powyższe jakość życia pacjentów jest zaburzona, a fakt, iż z reguły są to młodzi ludzie aktywni społecznie i zawodowo pogłębia ich złe samopoczucie psychiczne. Nieskuteczność terapii prowadzi również do częstszych hospitalizacji, co obciąża finansowo budżet ochrony zdrowia w państwie. Dlatego też wciąż poszukiwane są nowe metody leczenia NChZJ. Jedną z nich zakłada wykorzystanie endogenego układu kannabinoidowego (ang. *Endogenous cannabinoid system*, ECS) i układu opioidowego. Na ECS składa się endogenne ligandy, receptory kannabinoidowe 1 i 2 (ang. *cannabinoid receptor*, CB1 i CB2) oraz enzymy syntetyzujące i degradujące ligandy. Receptor dla nocyceptyny (ang. *nociceptin opioid receptor*, NOP), uważany jest za 'nieklasyczny' receptor opioidowy, który przypomina pozostałe receptory opioidowe jedynie strukturalnie. Rola ECS, jak i NOP w stanie zapalnym jelit została już potwierdzona w badaniach, a aktywacja ww. receptorów wywołuje efekty przeciwzapalne w zwierzęcych modelach NChZJ. Niemniej jednak ECS nie może być bezpośrednim celem terapeutycznym ze względu na obserwowane działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym. ECS jest złożonym układem, ponieważ ligandy inne niż kannabinoidowe są w stanie aktywować receptory CB, a ligandy kannabinoidowe mogą aktywować receptory inne niż CB. Taka komunikacja między ECS a NOP została już udowodniona, lecz nie była jeszcze zbadana w stanie zapalnym jelit. W naszym projekcie podejmiemy próbę wyjaśnienia tego zjawiska wykorzystując zarówno materiał zwierzęcy, jak i ludzki. Jako pierwsze zostaną przeprowadzone badania w materiale zwierzęcym, pobranym od myszy z chemicznie wyindukowanym stanem zapalnym jelit. Podczas eksperymentu zbadane zostaną skutki podaży ogólnoustrojowej selektywnych antagonistów dla receptorów CB1 i CB2 oraz agonisty receptora NOP w różnych konfiguracjach. Na koniec badania materiał z końcowego odcinka przewodu pokarmowego zostanie pobrany i wykorzystany do dalszych badań: biochemicznych, histologicznych, metod biologii molekularnej. W celu wykrycia wspólnej ścieżki przekąźnictwa sygnału pomiędzy receptorami CB1 i CB2 a NOP użyta zostanie metoda Western blot. Ponadto, na bieżąco zbierany będzie materiał ludzki: surowica oraz próbki jelit pozyskane od pacjentów z NChZJ oraz pacjentów, u których nie stwierdzono patologii podczas wykonywania rutynowej kolonoskopii i materiał pooperacyjny od pacjentów z NChZJ oraz chorych poddawanych operacji bez choroby zapalnej w wywiadzie. Zarówno w materiale mysim jak i ludzkim zostanie w zbadana ko-lokalizacja receptorów należących do obydwu grup, zmierzona zostanie ekspresja receptorów na poziomie mRNA i białka oraz ilościowe zanalizowane będą ligandy ww. receptorów.

Nasz projekt ma na celu wyjaśnienie podstaw molekularnych komunikacji pomiędzy ECS a receptorem NOP. Mamy nadzieję, że wyniki naszego projektu będą miały długoterminowy, pozytywny wpływ na rozwój nowych terapii dla pacjentów z NChZJ.