

Znaczenie projektu i cele badawcze

Ból przewlekły to stan, w którym ból przechodzi od stanu ostrego w przewlekły, utrzymujący się nawet po zagojeniu się tkanek. Każdy z nas prawdopodobnie zna kogoś, kto cierpi na przewlekły ból: częstość występowania w naszej populacji szacuje się na 30%. Przy ograniczonych możliwościach leczenia wielu pacjentów już dawno zrezygnowało i cierpi po cichu bez nadziei na wytnienie. Produktywność, które w konsekwencji tracą, zamieniają ich prywatną tragedię w ciężar publiczny, kosztujący sam rząd Stanów Zjednoczonych szacunkowo 250 miliardów dolarów rocznie. Ponadto ból przewlekły jest silnie związany z rozwojem depresji u pacjentów i odpowiada za wysoki odsetek zgonów samobójczych w społeczeństwie.

Wiele wiadomo na temat mechanizmów neurobiologicznych związanych z rozwojem i utrzymywaniem się bólu przewlekłego. Jednak nadal nie jesteśmy w stanie wskazać palcem tych, które zahamowane mogą prowadzić do zmniejszenia rozwoju objawów bólu przewlekłego. Obecnie rola odpowiedzi autoimmunologicznej w układzie nerwowym w przewlekłym bólu cieszy się dużym zainteresowaniem. Odpowiedź ta związana jest z patologiczną aktywacją komórek prezentujących antygen, którymi w układzie nerwowym mogą być mikroglej, komórki dendrytyczne, a nawet neurony. **Dlatego w prezentowanym projekcie będziemy oceniać przestrzenne (w różnych częściach mózgu) i czasowe (w różnych punktach czasowych po urazie) zmiany w aktywacji komórek odpornościowych i neuronalnych za pomocą obrazowej cytometrii masowej (Hyperion Imaging System).** Zoptymalizujemy tę technologię do zastosowań w neuroobrazowaniu, co może przyczynić się do wprowadzenia nowych standardów w badaniach neuronaukowych. Eksperymenty zostaną przeprowadzone na zwierzęcym modelu bólu, który charakteryzuje się obecnością dwóch faz bólu – ostrej i przewlekłej, co pozwoli nam monitorować wspomniane zmiany w różnych stadiach choroby.

Chociaż ból przewlekły to jeden z najważniejszych problemów medycznych (zwłaszcza w obliczu starzejących się społeczeństw krajów rozwiniętych), postęp w opracowywaniu ulepszonych terapii tego schorzenia jest niewielki. Szczególnie w aspekcie zapobiegania przejściu choroby z fazy ostrej do przewlekłej. Dlatego w drugiej części naszego projektu skupimy się na ocenie odpowiedzi bólowej po leczeniu selektywnymi inhibitorami immunoproteasomu. Immunoproteasom jest kompleksem enzymatycznym z trzema podjednostkami katalitycznymi (LMP2, LMP7 i MELC-1), zaangażowanymi w prezentację antygeny, co dalej prowadzi do produkcji autoprzeciwciał, które mogą powodować zmiany w neuronalnym przetwarzaniu bólu. Badania nad pierwszą generacją inhibitorów immunoproteasomu wykazały ich potencjał w zmniejszaniu bólu, chociaż ze względu na brak specyficzności i poważne skutki uboczne ich zastosowanie w praktyce klinicznej jest ograniczone. W prezentowanym projekcie **przetestujemy nowe związki, które okazały się selektywne w stosunku do podjednostek i20s, aby określić, czy to leczenie doprowadzi do zmniejszenia rozwoju i utrzymywania się bólu przewlekłego.** Aby wybrać odpowiedni związek do naszych badań, będziemy sprawdzać poziomy ekspresji LMP2, LMP7 i MELC-1 podczas przejścia od ostrego do przewlekłego stanu bólowego. Zmierzymy również aktywność tych podjednostek, ponieważ ilość enzymu w komórce nie zawsze ściśle odpowiada jego aktywności.

Oczekiwane rezultaty projektu

Określimy zmiany w interakcji pomiędzy komórkami neuronalnymi i immunologicznymi, w strukturach mózgu odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu, podczas przejścia ze stanu ostrego w przewlekły. Opiszemy również poziom ekspresji i aktywacji podjednostek i20s, które ze względu na udział w odpowiedzi autoimmunologicznej uważane są za nowy cel w profilaktyce i leczeniu bólu przewlekłego. **Nasze wyniki mogą dostarczyć podwalin do opracowania nowego podejścia terapeutycznego modyfikującego przebieg choroby w tym stanie.**