

## Opis popularnonaukowy w języku polskim

Ból przewlekły stanowi istotny problem kliniczny, dotykający ok. 20% ludności na świecie. Co więcej, wiele badań wskazuje, że u 40% pacjentów nie jest on adekwatnie kontrolowany. Opioidy, wraz z ustaleniem przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) standardów postępowania przeciwbólowego, nieprzerwanie od 40 lat stanowią leczenie I rzutu w przewlekłym bólu nowotworowym i nienowotworowym. Spadek efektywności działania opioidów (tolerancji) w tym „złotego standardu” w terapii bólu – morfiny, stanowi jeden z wyzwań w łagodzenia bólu przewlekłego, szczególnie u pacjentów w opiece paliatywnej. Dlatego też, zgodnie z obecnymi standardami terapii bólu, niezbędne jest multimodalne podejście, polegające na nasileniu efektywności leków opioidowych poprzez leki nieopiodowe o odmiennym mechanizmie działania. Jednak, jak dotąd terapia pozwalająca na zahamowanie rozwoju tolerancji na przeciwbólowe działanie opioidów nie jest na dzień dzisiejszy dostępna.

Jednym z domniemanych mechanizmów odpowiedzialnych za progresję tolerancji morfinowej jest spadek efektywności aktywacji sprzężonego z receptorem opioidowym  $\mu$  białka  $G_{i/o}$  wskutek długotrwałej stymulacji receptora przez morfinę w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania przedkliniczne jednoznacznie wskazują, że disulfiram, lek niegdyś popularny w terapii awersyjnej choroby alkoholowej, całkowicie i długotrwanie przeciwdziała rozwojowi tolerancji opioidowej. Jednakże, podłoże tego zjawiska nie zostało jak dotąd poznane.

Zaproponowana w projekcie hipoteza badawcza zakłada, że disulfiram oraz jego dwa najistotniejsze biologicznie aktywne metabolity – sulfotlenek metylodietylotiolokarbaminianu (DETC-sulfotlenek) oraz metylodietylotiolokarbaminian sulfonu (DETC-sulfon), przeciwdziałają osłabieniu ścieżki sygnalizacyjnej z udziałem receptora opioidowego typu  $\mu$ , poprzez modyfikację specyficznych grup aninokwasowych w kieszeni wiążącej nukleotydy białka  $G_{i/o}$ . Proces ten, zgodnie ze stawianą hipotezą, prowadzi do istotnego nasilenia reakcji wymiany nukleotydów. Stanowi to kluczowy etap aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania komórkowego prowadzącego do zahamowania przewodzenia bodźców bólowych w wyniku pobudzenia receptora  $\mu$  przez morfinę. Spodziewamy się uzyskać wyniki wskazujące, że disulfiram i jego metabolity, poprzez preferencyjną aktywację białka  $G_{i/o}$  i osłabienie sygnalizacji przez białko  $G_q$ , stanowi główny mechanizm zahamowania rozwoju tolerancji na przeciwbólowe działanie morfiny. Dodatkowo, spodziewamy się, że disulfiram nie wpłynie na pogłębienie potencjalnych działań niepożądanych morfiny takich jak zaparcia czy niebezpieczeństwo wystąpienia depresji oddechowej. Celem projektu jest więc weryfikacja owej hipotezy z wykorzystaniem metod *in silico*, badań biochemicznych, molekularnych, spektrometrycznych oraz *in vivo*.

Finalnie, wyniki badań zwrócą uwagę na możliwość wykorzystania uniwersalnego mechanizmu jakim jest aktywacja białek  $G_{i/o}$  jako nowego potencjalnego celu terapeutycznego, który może zostać w przyszłości wykorzystany w celu potencjalizacji efektu analgetycznego opioidów. Dodatkowo, wyniki badań pozwolą na ocenę potencjalnego wykorzystania disulfiramu (lub jego analogów) jako koanalgetyku w terapii bólu przewlekłego o zróżnicowanym patomechanizmie.