

Leki opioidowe, takie jak morfina czy oksykodon, działają silnie przeciwbólowo poprzez swoje receptory znajdujące się na powierzchni komórek nerwowych, m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Działając na receptor opioidowy mi (MOR) wywołują efekt przeciwbólowy, ale powodują też działania niepożądane – euforię (tzw. „high”) i depresję ośrodka oddechowego, a poprzez receptor kappa (KOR) – dysfориę lub awersję. Najnowsze odkrycia sugerują, że w efektach przeciwbólowych opioidów pośredniczą związane z receptorami opioidowymi białka G, a w działaniach niepożądanych uczestniczą β -arestyny. Badania te otworzyły możliwość poszukiwań substancji, które aktywują selektywnie jedno z tych białek. Takie substancje nazwano substancjami funkcjonalnie selektywnymi („stronniczy” agonista, biased agonist). W ostatnich latach poznano strukturę receptorów opioidowych oraz opracowano modele komputerowe tych białek. W badaniach zostaną zastosowane nowoczesne metody modelowania molekularnego (tworzenie komputerowych modeli aktywnych receptorów opioidowych) i metody bioinformatyczne (uczenie maszynowe, dynamiki molekularne), które pozwalają na modelowanie oddziaływań i wirtualne przeglądanie istniejących bibliotek związków chemicznych lub wytworzonych własnych bibliotek i znajdowania substancji, które „pasują” do receptora w ściśle określony sposób, aktywując tylko białka G lub β -arestyny. Następnie zsyntetyzowane zostaną zidentyfikowane wcześniej substancje, których działanie zostanie przebadane na hodowlach komórkowych posiadających specyficzne receptory opioidowe. Badania te pozwolą na wybranie tych związków, które wiążą się do receptorów opioidowych i aktywują selektywnie białko G lub β -arestynę. Wybrane substancje działające jedynie na białko G, przebadane zostaną w testach behawioralnych, w celu określenia siły ich działania przeciwbólowego. W następnym etapie, w badaniach biochemicznych zostanie sprawdzone jak wybrane związki wpływają na wydzielanie neuroprzekaźników w mózgu, natomiast w behawioralnych ocenione zostanie czy wykazują działanie euforyzujące i uzależniające (agoniści MOR) lub awersyjne (agoniści KOR). **Głównym celem projektu jest więc poznanie mechanizmów molekularnych i fizjologicznych, poprzez które wyselekcjonowane związki wywołują różne efekty biologiczne oraz znalezienie i synteza nowych substancji, funkcjonalnie selektywnych agonistów receptorów MOR i KOR, działających przeciwbólowo ale pozbawionych działań niepożądanych.** Projekt będzie więc z jednej strony dotyczył wytworzenia narzędzi do modelowania, selekcji oraz syntezy funkcjonalnie selektywnych związków opioidowych, oraz z drugiej strony, wykorzystania opracowanych związków narzędziowych do badania molekularnych i behawioralnych mechanizmów ich działania. Wyniki proponowanych badań mogą mieć w przyszłości istotne znaczenie dla terapii bólu, ponieważ mogą doprowadzić do powstania przeciwbólowych opioidów pozbawionych działań niepożądanych, na przykład działania uzależniającego lub awersyjnego. Jest to szczególnie interesujące w świetle rozwijającej się epidemii uzależnień od opioidów oraz jest pożądane w terapii bólu przewlekłego.

