

Założenia badawcze:

Migrena jest częstym schorzeniem związanym z silnymi, obezwładniającymi bólami głowy. Szacuje się, że ponad miliard osób na całym świecie cierpi na migrenę, co czyni ją jedną z częściej występujących przypadłości. Ocenia się, że migrena generuje w prawie 30 miliardów euro rocznych kosztów w samej EU. Częstość występowania migreny w polskiej populacji jest oceniana na około 8%, z czego ponad 70% stanowią kobiety. Patogeneza migreny nie jest w pełni jasna, istnieją wskazania na przyczyny zarówno neurologiczne, nerwowo-naczyniowe, jak i genetyczne. Lek najczęściej stosowany na bóle migrenowe, z grupy tryptanów, niestety są źle tolerowane przez część pacjentów lub wręcz nieskuteczne.

Mechanizmy powstawania migren oraz badanie strategii ich leczenia są możliwe dzięki badaniom na układach modelowych, w których indukuje się objawy za pomocą podania nitrogliceryny (NTG). Do mierzalnych objawów zaliczamy: (1) nadwrażliwość na ból (allodynię), (2) nadwrażliwość na światło (fotofobię), (3) zachowania awersyjne związane z unikaniem miejsc kojarzonych z podawaniem NTG, (4) upośledzenie funkcji socjalnych towarzyszących migrenie. Tym samym możemy badać tzw. afektywną składową bólu, czyli składową emocjonalną, związaną z nieprzyjemnymi uczuciami doświadczanymi w trakcie trwania bólu migrenowego.

Receptor nocyceptyny (NOP) jest białkiem z rodziny receptorów opioidowych, który reguluje aktywności układu nerwowego związane między innymi z bólem i emocjami. Badania w ostatnich latach wykazały znaczący potencjał tego receptora w działaniu przeciwbólowym. W przeciwieństwie do klasycznych receptorów opioidowych, leki działające na NOP nie wykazują tendencji uzależniających. Nasze ostatnio opublikowane wyniki oraz badania przedwstępne wykazały, że związki aktywujące NOP skutecznie łagodziły ostre objawy migreny, w tym allodynię oraz fotofobię. Dotychczas nie ma wystarczających informacji wyjaśniających czy aktywacja receptora NOP ma związek z łagodzeniem negatywnych afektywnych doznań w bólu migrenowym powiązanych z zaburzeniami socjalnymi.

Celem prowadzonych badań jest zidentyfikowanie obszarów mózgu i poszczególnych neuronów aktywowanych w bólu migrenowym oraz zweryfikowanie hipotezy, mówiącej, że system NOP reguluje afektywny ból migrenowy, a także fotofobię i upośledzenie funkcji socjalnych towarzyszących migrenie przy użyciu metod farmakologicznych i modeli zwierzęcych w połączeniu z inżynierią genetyczną. Innowacyjnym aspektem projektu jest identyfikacja po raz pierwszy (z użyciem narzędzi transgenicznych i chemiogenetycznych) poszczególnych neuronów odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów bólowych w migrenie.

Opis planowanych badań:

Z naszych wstępnych badań oraz wiedzy literaturowej wiemy, że podanie NTG indukuje symptomy migrenowe. Nie do końca jednak jest jasne, które obszary mózgu i które populacje neuronów biorą udział w powstawaniu tych objawów. Wykorzystanie unikalnego, transgenicznego szczepu myszy pozwoli nam na prześledzenie wkładu poszczególnych neuronów w powstawanie afektywnego bólu migrenowego. Zwierzęta zmodyfikowane genetycznie wykazują fluorescencję w neuronach aktywowanych pod wpływem bodźców bólowych w indukowanej migrenie. Badania mikroskopowe zostaną wykorzystane do identyfikacji aktywnych obszarów mózgu i konkretnych neuronów, gdzie ponadto będziemy w stanie zweryfikować współobecność receptorów NOP.

Identyfikacja tych aktywowanych obszarów pozwoli na ocenę ich znaczenia metodą chemiogenetyki. Wykorzystany tutaj model eksperymentalny zostanie zmodyfikowany tak, aby umożliwiał aktywację wybranych populacji neuronów poprzez podanie odpowiednio zaprojektowanego związku chemicznego. Tym samym, będzie można określić czy aktywacja uprzednio zidentyfikowanych populacji neuronów jest wystarczająca do wywołania symptomów migreny. Ponadto, używając odpowiednich ligandów receptora NOP, wyjaśnimy czy aktywacja tych receptorów wiąże się z łagodzeniem negatywnych afektywnych objawów migrenowego bólu głowy, w tym fotofobii oraz zaburzeń socjalnych.

Spodziewane efekty: Proponowane badania, zapewnią nam lepsze zrozumienie mechanizmów powstawania migreny oraz sposobów jej farmakologii. Szczególnie dotyczy to niewyjaśnionych dotąd negatywnych afektywnych objawów migrenowego bólu głowy, fotofobii a także zaburzeń socjalnych. Informacje te mogą prowadzić do identyfikacji nowych celów terapeutycznych dla skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii bólów głowy, w tym bólu migrenowego.