

### [Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Tygodnik "Nature"](#)

## Życie bez bólu

**Ludzie z niedokrwistością sierpowatokrwinkową od urodzenia doświadczają napadów paraliżującego bólu. Jednak naukowcy dokonali obiecującego odkrycia, które może pomóc ulżyć chorym w cierpieniu.**

Na pierwszy rzut oka dziecko z anemią sierpowatokrwinkową wydaje się zdrowe. Jednak to, czego nie widać, a co dominuje w jego życiu, to napady przenikliwego, obezwładniającego bólu, które pojawiają się bez ostrzeżenia. Te epizody wymagają wizyt w szpitalu, a nawet najsilniejsze dawki opioidów zazwyczaj przynoszą jedynie tymczasową ulgę.

W miarę jak dzieci cierpiące na to schorzenie dorastają, ból tylko się pogarsza. Wciąż mają

intensywne i dotkliwe ataki, a od momentu osiągnięcia dorosłości, jedna trzecia z nich doświadcza ciągłego, nieustępującego bólu każdego dnia swojego życia.

O anemii sierpowatej myślano jako o "krzyku rozpacz" tkanek pozbawionych tlenu w wyniku zablokowania czy zniszczenia naczyń krwionośnych przez zdeformowane komórki krwi. Jednak w ostatnich pięciu latach, rozpowszechnienie badań pre-klinicznych i klinicznych wymusza na badaczach zmianę tego podejścia. Każde odkrycie ukazuje nowy element układanki, w której w jedną całość łączą się zniszczone naczynia krwionośne, niedotlenione tkanki, stany zapalny, tolerancja na opioidy i nadwrażliwość. Razem, te procesy dają znacznie bardziej skomplikowany obraz choroby i towarzyszącego jej bólu niż wcześniej przypuszczano, pochodzący bowiem od ciągle uaktywnianego systemu nerwowego.

## **Niespodziewane odkrycie**

W 2013 roku, specjalistka do spraw bólu, Diana Wilkie, pracująca College of Nursing przy University of Illinois w Chicago oraz jej współpracownicy, zapisali 18 chorych na anemię sierpowatą do pierwszej fazy testu czynnika, który według nich mógł przynieść ulgę. Jedną z uczestniczek badań była kobieta, która z powodu ataków bólu była w poprzednim roku hospitalizowana aż 38 razy, a z powodu specyfiki jej ubezpieczenia zdrowotnego, nie mogła już otrzymać recepty na żadne leki przeciwbólowe, znieczulające czy opioidowe. Początkowe efekty terapii były pozytywne: „Doświadczyła głębokiego znieczulenia testowaną substancją, podobnie jak niemal połowa uczestników testu”, mówi Wilkie, „była bardzo szczęśliwa”.

Lek nie jest nowym rodzajem opioidu czy nowoczesną substancją przeciwbólową. Jest to powszechnie używana substancja przeciwpsychotyczna, zwana trifluoperazyną. Dlaczego lek stosowany w leczeniu objawów schizofrenii miałby okazać się skuteczny w uśmierzaniu bólu spowodowanego chorobą krwi? Odpowiedź na to pytanie jest zagadką, którą ekipa Wilkie próbuje rozwiązać już od jakiegoś czasu.

Pierwsze wskazanie na to, że substancja nieopiodowa może pomóc zwalczyć ból towarzyszący niedokrwistości sierpowatej pochodziło z badania, które ekipa Wilkie opublikowała w 2010 roku, a w którym poprosiła 145 chorych o opisanie ich bólu wykorzystując standardową skalę McGilla. Oczekiwali, że pacjenci scharakteryzują ból wykorzystując terminy powszechnie łączone ze zniszczeniem tkanek w wyniku niedotlenienia. Jednak ku ich zdziwieniu, ponad 90% wymienianych określeń, których używali, kojarzonych mogło być z uszkodzeniem nerwów. „Zdaliśmy sobie wtedy sprawę, że jest to swojego rodzaju fenomen, który odkryliśmy dzięki charakteryzacji własnego bólu przez pacjentów”, mówi Wilkie.

Pojawiały się także inne dowody podważające wcześniejszą hipotezę. Deepika Darbari, hematolog i pediatra w Children's National Medical Center w Washington DC, twierdzi, że osoby chore na anemię, które regularnie otrzymują transfuzje krwi w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepu i udaru, także odczuwają ból. “Jeśli zablokowanie naczyń krwionośnych zniekształconymi krwinkami byłoby jedynym czynnikiem wywołującym cierpienie, to pacjenci ci nie powinni uskarżać się na żaden ból”, mówi Darbari, “co więc jeszcze może go powodować?”

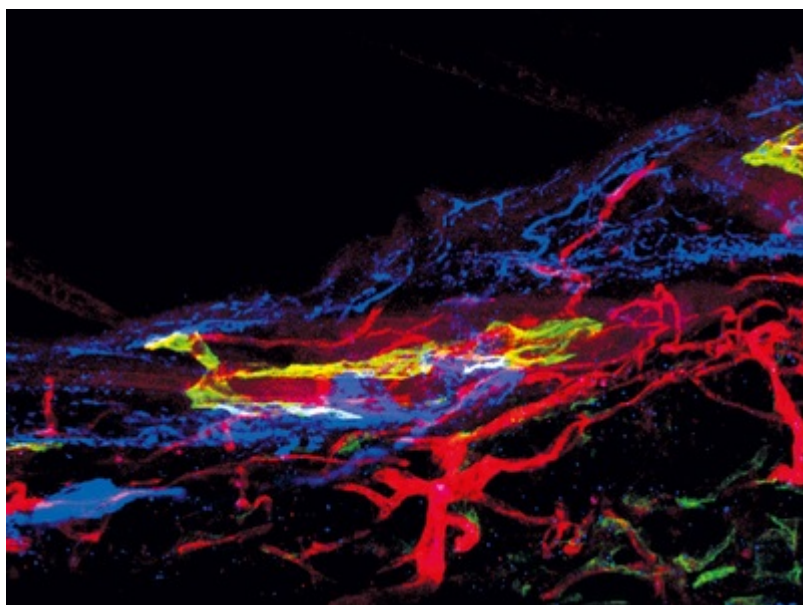
## **Wrażliwość**

Badania na myszach dają pewien wgląd w patologię systemu nerwowego, która może wyjaśnić podłoże tego długotrwałego bólu. Myszy nie potrafią komunikować swojego bólu tak bezpośrednio jak ludzie, jednak naukowcy znają sposoby na mierzenie poziomu dyskomfortu u zwierząt. Czynią to przez pomiar siły uścisku, który słabnie, gdy zwierzę odczuwa ból lub poprzez monitorowanie czasu reakcji łapy zwierzęcia na bodziec pobudzający.

Aby zrozumieć mechanizm bólu w anemii sierpowatokrwinkowej, naukowcy tacy jak Kalpna Gupta- hematolog i onkolog z University of Minnesota w Minneapolis, badają każdy poziom bólu u grupy chorych myszy i u grupy kontrolnej. Te badania obejmują cały mechanizm biologiczny- od nerwów obwodowych w skórze aż do centralnego systemu nerwowego i mózgu, gdzie ból jest odczuwany.

Praca Gupty pokazała kluczowe różnice pomiędzy zachowaniem myszy chorych i zdrowych. Skóra chorych zwierząt zawiera mniej włókien nerwowych, a włókna w niej obecne są ułożone w chaotyczny i wypaczony sposób. Nerwy chorych myszy reagują znacznie silniej na dwa białka wywołujące zapalenie nerwów i zwiększoną wrażliwość na ból. Dla Gupty i jej współpracowników, wszystkie te obserwacje wskazują na uszkodzenie nerwów obwodowych, w wyniku na przykład zapalenia, co w efekcie prowadzi do nadwrażliwości systemu nerwowego i chronicznego bólu.

Ekipa badawcza Gupty odkryła także występowanie nadmiernej produkcji kilku innych substancji w nerwach rdzenia kręgowego zwierząt- molekuly interleukina-6, enzymu COX-2 i proteiny systemu immunologicznego zwanej toll-like receptor 4, które podejrzewają o wywoływanie stanu zapalnego i nadwrażliwości.



*Kalpna Gupta*

*Anormalne grupy naczyń krwionośnych (czerwony), nerwów (niebieski) i limfy (zielony) w skórze myszy chorych na anemię sierpowatą.*

Inne odkrycia Gupty mogą wyjaśnić dlaczego działanie opioidów jest tak krótkotrwałe u chorych na anemię sierpowatą i dlaczego chorzy potrzebują większych niż przy innych chorobach dawek pomimo podobnego poziomu bólu. Nerwy w skórze i rdzeniu kręgowym chorych myszy wykazały zredukowany poziom  $\mu$ -receptora opioidowego, który umożliwia działanie substancjom takim jak morfina. Według Gupty, chore na anemię myszy wymagają większych ilości opioidów do uśmierzania bólu.

Tolerancja na opioidy u ludzi z anemią sierpowatą była tłumaczona faktem, że ekstremalny dyskomfort towarzyszący chorobie wymaga ogromnych dawek tych substancji, co w efekcie

proceedzi do uodpornienia się organizmu pacjenta na ich działanie i ciągłych nawrotów agonii. Jednak myszom w badaniach Gupty nie była wcześniej podawana morfina, więc nie mogły one także wykształcić tolerancji na nią. Gupta doszła więc do wniosku, że tolerancja ta może być kolejnym elementem biologii choroby. Mówi, że odkrycia pomogą wyjaśnić problem stosowania opioidów u chorych, który widziany jest nie tylko pod kątem naukowym, ale także społecznym- strach przed uzależnieniem pacjenta może powstrzymać lekarzy od przepisywania wysokich dawek tych substancji.

Dalsze dowody na to, że ból spowodowany jest uszkodzeniem nerwów pochodzi z odkrycia, że myszy chore na anemię sierpowatą były dużo bardziej wrażliwe na ciepło, zimno i dotyk niż myszy z grupy kontrolnej. Amanda Brandow, hematolog, pediatria i onkolog w Medical College of Wisconsin w Milwaukee, odkryła podobną wrażliwość na temperaturę (choć nie dotyk) u swoich pacjentów. Uczestnicy jej badań na przykład, doświadczali większego uczucia dyskomfortu przy temperaturach około 32 °C niż zdrowi ludzie.

### **Nowe możliwości**

Jednym z możliwych wytłumaczeń tej niebywałej wrażliwości jest receptor zwany TRPV1, który obecny jest na niektórych neuronach. Kiedy Brandow i jej koledzy zablokowali ten receptor u chorych myszy, zauważyli, że zmniejszyło to u nich wrażliwość na dotyk. TRPV1 pomaga w aktywacji enzymu (CaMKII $\alpha$ ), który wydaje się być kluczowy przy anemii sierpowatej.

Wykazano, że enzym CaMKII $\alpha$  wchodzi w interakcje z niektórymi receptorami nerwowymi, zwanymi NMDA. To przykuło uwagę Jima Wanga, farmakologa z University of Illinois w Chicago i współpracownika Wilkie, ponieważ NMDA ogrywają kluczową rolę w rozwoju długotrwałego bólu. To, w połączeniu z faktem, że CaMKII $\alpha$  pojawia się w skupiskach komórek nerwowych w rdzeniu kręgowym, które przetwarzają sygnały bólowe, sugeruje, że CaMKII $\alpha$  może być wykorzystany do uśmierzania bólu w anemii sierpowatokrwinkowej i niektórych innych chorobach.

Zamiast jednak tworzyć od zera nowy inhibitor CaMKII $\alpha$ , Wang chciał przekonać się, czy znane i dostępne leki nie okażą się odpowiednie. „Zaczęliśmy sprawdzać na modelu komputerowym, jak dostępne leki mogą regulować aktywność tego enzymu”, mówi.

Jego systematyczne poszukiwania zaprowadziły go do trifluoperazyny. Pierwsza faza testu klinicznego tego leku, prowadzona we współpracy z Wilkie, zmniejszyła poziom bólu o połowę u 8 z 18 pacjentów, bez potrzeby użycia dodatkowych leków przeciwbólowych. Co więcej, Wang twierdzi, że trifluoperazyna może mieć dodatkową zaletę w postaci zmniejszania tolerancji organizmu na opioidy, tak, że substancje te zaczną ponownie skutecznie działać. Fakt, że trifluoperazyna nie zadziałała u wszystkich pacjentów może być spowodowany różnicami genetycznymi lub, jak twierdzi Wilkie, zbyt małymi dawkami tego leku podanymi pacjentom.

Odkrycie związku pomiędzy anemią sierpowatą a układem nerwowym otwiera nowy rozdział w poszukiwaniu skutecznej terapii. Po dekadach stosowania opioidów, jak twierdzi Brandow, ostatnich kilka lat przyczyniło się znacznie do poznania specyfiki tej choroby. „Im więcej wiemy na temat neurobiologii, tym większą liczbę osób z odpowiednim doświadczeniem możemy zainteresować udziałem w badaniach”, mówi, „to droga do stworzenia innowacyjnych terapii, których tak bardzo potrzebujemy.”

**Autor: KATARZYNA CHRZĄSZCZ**

Źródło: [http://www.nature.com/nature/journal/v515/n7526\\_supp/full/515S8a.html](http://www.nature.com/nature/journal/v515/n7526_supp/full/515S8a.html)

<http://laboratoria.net/naturecom/22637.html>

**Informacje dnia:** [Jak otworzyć laboratorium? Dziękujemy za odwiedziny na targach Labs Expo W przyszłości będziemy jedli mięso z drukarki Ruszył nabór na wspólne projekty przedsiębiorców i naukowców; w puli 66 mln zł Błonica - choroba groźna także dla dorosłych 87% internautów uważa hejt za poważny problem społeczny](#) [Jak otworzyć laboratorium? Dziękujemy za odwiedziny na targach Labs Expo W przyszłości będziemy jedli mięso z drukarki Ruszył nabór na wspólne projekty przedsiębiorców i naukowców; w puli 66 mln zł Błonica - choroba groźna także dla dorosłych 87% internautów uważa hejt za poważny problem społeczny](#) [Jak otworzyć laboratorium? Dziękujemy za odwiedziny na targach Labs Expo W przyszłości będziemy jedli mięso z drukarki Ruszył nabór na wspólne projekty przedsiębiorców i naukowców; w puli 66 mln zł Błonica - choroba groźna także dla dorosłych 87% internautów uważa hejt za poważny problem społeczny](#)

## **Partnerzy**