

[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](#) [Szkozenia](#) [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?”

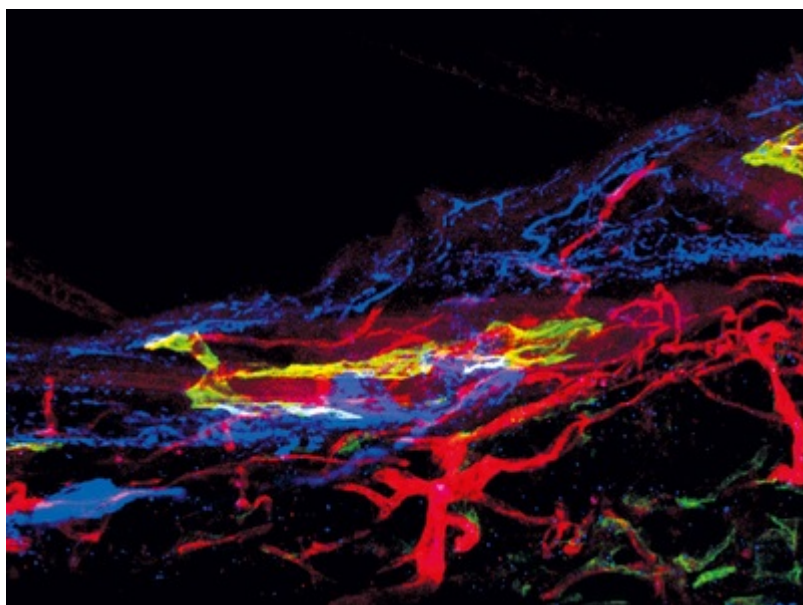
Wrażliwość

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 μ -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

proceeds to the desensitization of the patient's organism to their action and continuous relapses of agony. However, mice in Gupta's studies were not previously given morphine, so they could not also develop tolerance to it. Gupta reached the conclusion that tolerance can be another element of disease biology. She says that discoveries will help explain the problem of opioid use in patients, which is seen not only from a scientific perspective, but also from a social one - fear of patient dependence can prevent doctors from prescribing high doses of these substances.

Further evidence for the fact that pain caused by nerve damage comes from the discovery that mice with sickle cell anemia were much more sensitive to heat, cold and touch than mice from the control group. Amanda Brandow, hematologist, pediatrician and oncologist at the Medical College of Wisconsin in Milwaukee, discovered a similar sensitivity to temperature (though not touch) in her patients. Participants in her study, for example, experienced greater discomfort at temperatures around 32 °C than healthy people.

Nowe możliwości

One of the possible explanations for this unusual sensitivity is a receptor called TRPV1, which is present on some neurons. When Brandow and her colleagues blocked this receptor in sickle cell mice, they noticed that their sensitivity to touch decreased. TRPV1 helps in the activation of the enzyme (CaMKII α), which is thought to be a key player in sickle cell anemia.

It was shown that the enzyme CaMKII α interacts with some nerve receptors, called NMDA. This caught the attention of Jima Wang, a pharmacologist at the University of Illinois in Chicago and his collaborator Wilkie, because NMDA plays a key role in the development of chronic pain. So, in connection with the fact that CaMKII α appears in clusters of nerve cells in the spinal cord, which process pain signals, it suggests that CaMKII α can be used to direct pain in sickle cell anemia and some other diseases.

Instead of creating a new inhibitor of CaMKII α from scratch, Wang wanted to see if known and available drugs would be suitable. „We started checking on a computer model, how available drugs can regulate the activity of this enzyme”, he says.

His systematic search led him to trifluoperazine. The first phase of the clinical trial of this drug, conducted in cooperation with Wilkie, reduced the level of pain by half in 8 out of 18 patients, without the need for additional painkillers. What's more, Wang believes that trifluoperazine may have an additional benefit in the form of reduced tolerance of the organism to opioids, so that these substances will start to work effectively again. The fact that trifluoperazine did not work in all patients may be due to genetic differences or, as Wilkie believes, to very low doses of the drug given to patients.

The discovery of a link between sickle cell anemia and the nervous system opens a new chapter in the search for effective therapy. After decades of opioid use, as Brandow says, in the last few years there has been a significant advance in understanding the specifics of the disease. „The more we know about neurobiology, the more people with the appropriate experience we can involve in research”, she says, „this is the way to create innovative therapies, which we need so much.”

Autor: KATARZYNA CHRZĄSZCZ

Źródło: http://www.nature.com/nature/journal/v515/n7526_supp/full/515S8a.html

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

Informacje dnia: [Stypendia ministra nauki za znaczące osiągnięcia Doktor z TikToka: fajnie by było, gdyby w sieci to jednak naukowcy mówili o nauce](#) [Kierownik wyprawy polarnej](#) [Mikrolasery mogą wykrywać pojedyncze cząsteczki](#) [Duże teleskopy sfotografowały dwie formujące się planety](#) [Bakteriofagi mogą chronić żywność przed salmonellą](#) [Stypendia ministra nauki za znaczące osiągnięcia Doktor z TikToka: fajnie by było, gdyby w sieci to jednak naukowcy mówili o nauce](#) [Kierownik wyprawy polarnej](#) [Mikrolasery mogą wykrywać pojedyncze cząsteczki](#) [Duże teleskopy sfotografowały dwie formujące się planety](#) [Bakteriofagi mogą chronić żywność przed salmonellą](#) [Stypendia ministra nauki za znaczące osiągnięcia Doktor z TikToka: fajnie by było, gdyby w sieci to jednak naukowcy mówili o nauce](#) [Kierownik wyprawy polarnej](#) [Mikrolasery mogą wykrywać pojedyncze cząsteczki](#) [Duże teleskopy sfotografowały dwie formujące się planety](#) [Bakteriofagi mogą chronić żywność przed salmonellą](#)

Partnerzy