

SNT-indukovaná mikroglální upregulace IRF8 a IL-1 β . Chemogenetická inhibice mikroglíí tedy normalizuje neuronální hyperaktivitu a tlumí chronické bolestivé chování po SNT. Optogenetická aktivace míšní mikroglie vyvolává chronickou „mikroglionenní“ bolest. Optogenetická stimulace míšní mikroglie exprimující ReaChR červeným světlem (625 nm) aktivuje mikroglíi a zvyšuje Ca²⁺-závislé uvolňování IL-1 β , které senzibilizuje neuronální aktivitu, což vede k chronickému bolestivému chování Chemo a optogenetické manipulace mikroglíí in vivo jsou účinné při zkoumání funkce mikroglie u chronické bolesti. Tento zajímavý přehled shrnuje nově vznikající nástroje při studiu role mikroglíí u chronické bolesti a zdůrazňuje jejich potenciální aplikace u neurologických poruch souvisejících s mikroglíemi [1].

Mikroglie a astrocyty „Retranslační stanice pro epigenetickou léčbu chronické bolesti“

Úloha zánětu při vzniku chronické bolesti je již obecně přijata a uznána. Mikroglie a astrocyty v CNS a satelitní glie v dorzálních kořenech a ganglia trojklanného nervu se podílejí na vzniku a udržování chronické bolesti. V tomto přehledovém článku jsou diskutovány mikroglie a astrocyty, zejména mikroglie. Aktivace mikroglíí a astrocytů v míše a dorzálním kořenovém gangliu vede k produkci prozánětlivých cytokinů/chemokinů, která nastartuje zánětlivou kaskádu. Aktivované mikroglie mají jak prozánětlivé, tak protizánětlivé (M2) funkce. M1 mikroglie exprimují prozánětlivé molekuly, zatímco M2 mikroglie exprimují protizánětlivé molekuly. Neuronální zánět je obranná reakce organismu, protizánětlivé cytokiny a prozánětlivé faktory tyto bolestivé stavy regulují. Epigenetické modifikace prozánětlivých a protizánětlivých faktorů zvýšily naše porozumění mechanismů, které jsou základem bolesti. Mikroglie a astrocyty mají úzké spojení s neurony a komunikují s nimi obousměrně. Po aktivaci mikroglie astrocyty regulují interakci mezi nervovým systémem a imunitním systémem, zejména vylučováním rozpustných mediátorů, včetně chemokinů [2]. Tato zánětlivá reakce nakonec snižuje spouštěcí práh nociceptorů A- σ - a C-vláken a tímto nastartuje vznik chronické bolesti. Četné studie prokázaly, že mikroglie a astrocyty hrají klíčovou roli ve vzniku neuropatické a akutní zánětlivé bolesti. Jako promotory chronické bolesti mohou neneuronální imunitní buňky poskytnout terapeutické možnosti pro budoucí léčbu [2]. V současné době je naše diskuse o modelech hlodavců, které představují výzvu pro klinickou transformaci, stále v preklinické fázi. K nalezení preklinického transformačního managementu neuropatické bolesti jsou zapotřebí další studie o epigenetice a neurozánětu. Epigenetické mechanismy kontrolující chronickou bolest mohou nabídnout širokou škálu potenciálních terapeutických cílů. Jako potenciální cílená intervence může epigenetika zlepšit příznaky chronické bolesti potlačením zánětu a zabránit další bolestivé senzibilizaci [2].

Astrocyty u chronické bolesti „Astrocytární regulace chronické bolesti“

Astrocytární, mikroglální a neuronální interakce u chronické bolesti. Poranění nervů indukuje uvolňování chemokinů CXCL13, který akti-

vuje astrocyty prostřednictvím receptoru CXCR5. Aktivace astrocytů vede k upregulaci exprese CX43 a přepnutí funkce zprostředkované CX43 z komunikace gap-junction na parakrinní signalizaci zprostředkovanou hemikanálem CX43, což vede ke zvýšenému uvolňování prozánětlivých cytokinů, chemokinů, glutamátu a ATP, které aktivují mikroglie prostřednictvím P2RX4, P2RX7 a dalších receptorů. Aktivace těchto mikroglálních receptorů indukuje uvolňování prozánětlivých cytokinů (včetně TNF- α a IL-1 β) a dále zesiluje excitabilitu neuronů. Tyto cytokiny také vedou k upregulaci transkripčních regulátorů TRAF6, STAT3 a následné aktivaci astrocytů, což dále zvyšuje jejich produkci a uvolňování chemokinů a usnadňuje vznik neuropatické bolesti. Ablace Lfng+ astrocytů snižuje glutamátergní synapse a mechanosenzorické odpovědi [3]. Kromě toho, ve srovnání s klasickou teorií kontroly neuronálních bran bolesti, Xu et al. uvedli novou funkci astrocytů při bránění přenosu nociceptivních signálů v míše. Spinální astrocyty jsou aktivovány elektrickou stimulací periferních A β vláken, která indukuje dlouhodobou depresi neuronů NK1R+ a antinocicepci. Mezitím potlačení reaktivních astrocytů různými metodami takové procesy blokuje. Jejich výsledky ukazují, že astrocyty jsou novou a důležitou složkou hradlování bolesti aktivací A β vláken, která vykonávají neneuronální kontrolu bolesti. Tyto recentní výzkumy a částečné i objevy tak mohou poskytnout nový směr výzkumu astrocytární regulace chronické bolesti [3].

Optimalizace a urychlení vývoje přesné léčby chronické bolesti „Přehled a doporučení IMPACT“

Klinicky je pozorována velká variabilita v individuální odpovědi i na neúčinnější léčbu bolesti, což vedlo k hladu po personalizovanějším, na míru šitým přístupu k léčbě pacientů s chronickou bolestí („precizní medicína bolesti“). Precizní medicína bolesti, která je v současné době cílem, by se skládala z empiricky založených algoritmů, které určují optimální léčbu nebo kombinace léčby pro konkrétní pacienty (zacílení správné léčby ve správné dávce na správného pacienta ve správný čas). Odpověď na tuto otázku „co funguje u koho“ zcela jistě zlepší klinickou péči o pacienty s bolestí. Může také podpořit úspěch vývoje nových léků na bolest, což usnadní identifikaci nových léčebných postupů, které fungují u určitých pacientů, a přesnější určení efektivity léčebného účinku pro tyto definované podskupiny. V této oblasti byly provedeny významné předběžné pilotní projekty a klinické analgetické studie, které začínají využívat přístupy „přesné precizní“ medicíny bolesti, jako je například stratifikovaná alokace na základě předem specifikovaných fenotypů pacientů pomocí metodik hodnocení, jako je kvantitativní senzorické testování [4].

Mezi současné hlavní výzvy v této oblasti optimalizace patří [4]

1. Identifikace optimálních přístupů k měření pro hodnocení charakteristik pacientů, které nejdříve a nejkonzistentněji predikují rozdíly mezi pacienty ve specifických výsledcích analgetické léčby.
2. Navrhování klinických studií, které mohou identifikovat interakce léčby podle fenotypu pacienta.
3. Výběr nejslibnějších analgetik, která mají být tímto způsobem testována.