



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE
DOCTORATS
INDUSTRIALS

PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2014 DI 040

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

Paper del receptor sigma-1 en la fisiopatologia del dolor artròsic

Empresa

Laboratorios del Dr. Esteve S.A

Responsable de l'empresa

Begoña Fernández Pastor

Universitat

Universitat Pompeu Fabra

Director/a de tesi

Rafael Maldonado López

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

Mireia Carcolé Estrada

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

El dolor constitueix un problema mèdic i de salut pública de primera magnitud a nivell mundial. El dolor crònic és aquell que perdura en el temps més de 3 mesos. Tres grans grups de condicions constitueixen les causes principals del dolor crònic: artrosi i artritis reumatoide (40%), cirurgies i lesions (25%) i problemes medul·lars (20%). L'artrosi és una malaltia complexa de l'articulació que es caracteritza per la degeneració del cartílag articular, l'os peri-articular, la càpsula sinovial i el teixit connectiu adjacent a l'articulació. Com a conseqüència es produeix una pèrdua de funció de l'articulació i dolor crònic, que pot arribar a ser molt intens en estats avançats de la malaltia. Els tractaments convencionals resulten poc eficaços en molts casos, la qual cosa posa de manifest la necessitat de desenvolupar noves alternatives terapèutiques.

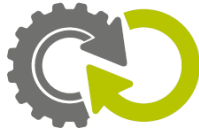
Els receptors sigma-1 han estat proposats com a possible diana en diferents àrees terapèutiques (Cobos et al., 2008; Hayashi et al., 2001; Maurice and Su, 2009; Tsai et al., 2009; Zamanillo et al., 2012). Respecte a dolor, existeixen evidències que recolzen el paper dels receptors sigma-1 en la transmissió i processament de la informació nociceptiva. A nivell de localització, els receptors sigma-1 s'expressen en àrees importants pel control del dolor com la medul·la espinal, la substància grisa periaqüeductal i la medul·la rostroventral (Alonso et al., 2000; Kitaichi et al., 2000). A més, els receptors sigma-1 es sobreexpressen en la medul·la espinal durant la fase d'inducció de dolor neuropàtic (Roh et al., 2008). Els antagonistes del receptor sigma-1 exerceixen un efecte antinociceptiu, particularment en estats de sensibilització, com per exemple el dolor neuropàtic (Romero et al., 2012). Les evidències d'aquest fet han estat originades fonamentalment a partir d'estudis realitzats per ESTEVE i grups acadèmics amb els quals col·labora, entre ells el grup del Dr. Rafael Maldonado (Universitat Pompeu Fabra).



Generalitat de Catalunya
Departament d'Economia i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



Agència
de Gestió
d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca



Aquests estudis es van abordar amb un doble enfocament: farmacològic utilitzant lligands selectius sigma-1, i genètic, amb ratolins knock-out pel receptor sigma-1 (KO sigma-1) desenvolupats en col·laboració amb el Dr. Lluís Montoliu del Centre Nacional de Biotecnologia (CNB), CSIC, Madrid (Langa et al., 2003; Patent espanyola ES 200202815). Mitjançant aquest doble abordatge s'ha vist que el dolor induït per formalina és menor en els ratolins KO sigma-1 que en ratolins salvatges (Cendán et al., 2005a) i que els lligands que actuen com antagonistes dels receptors sigma-1 inhibeixen el dolor induït per formalina (Cendán et al., 2005b). De la mateixa manera s'ha demostrat que la injecció intraplantar de capsaicina indueix alodínia mecànica en ratolins normals (salvatges) però no en els ratolins KO sigma-1 i que antagonistes dels receptors sigma-1 són capaços d'inhibir l'alodínia mecànica induïda per la injecció intraplantar de capsaicina en ratolins salvatges (Entrena et al., 2009). Malgrat això, no es coneix el possible paper dels receptors sigma-1 en la fisiopatologia de l'artrosi així com la possible utilitat de lligands amb afinitat pels receptors sigma-1 pel tractament del dolor artròsic.

L'objectiu principal del present treball consistirà en avaluar el paper dels receptors sigma-1 en el desenvolupament del dolor artròsic induït per la injecció intra-articular de MIA en rosegadors. La injecció intra-articular de mono-iode-acetat (MIA) en l'espai articular femorotibial a la rata (Van der Kraan et al., 1989; Clarke et al., 1997; Guingamp et al., 1997; Guzman et al., 2003) i al ratolí (Harvey et al., 2009; La Porta et al., 2013) indueix una patologia que presenta un fenotip i una evolució temporal que mostra moltes similituds amb l'artrosi i representa un model traslacional molt apropiat per a l'estudi de la fisiopatologia de la malaltia i els seus possibles tractaments. S'utilitzaran ratolins KO sigma-1 per valorar la implicació del receptor a la patologia i lligands selectius desenvolupats per ESTEVE, per esbrinar el seu potencial terapèutic. D'una banda, es realitzaran estudis conductuals (valoració d'alodínia mecànica mitjançant filaments de von Frey) per avaluar el desenvolupament del dolor a curt, mig i llarg termini en ratolins salvatges i KO sigma-1 i s'avaluarà l'eficàcia analgèsica de lligands selectius en diferents pautes d'administració. Paral·lelament, es duran a terme estudis histològics a nivell articular, per tal de valorar el grau de lesió que es produeix en el model, així com els efectes de la modulació genètica (KOs) com farmacològica. Es faran estudis immunohistoquímics (marcadors del procés de sensibilització) i bioquímics (citocines i altres marcadors del procés inflamatori i degeneratiu), tant a nivell local (sinòvia) com a les vies de transmissió del dolor, per tal de valorar la evolució de biomarcadors associats a la patologia. També es faran estudis moleculars per valorar la interacció del receptor sigma amb altres proteïnes implicades amb el processament de la senyal de dolor. Tot això permetrà conèixer de manera global els processos biològics implicats en la modulació que el receptor sigma-1 produeix sobre el desenvolupament del dolor artròsic i el mecanisme d'acció dels lligands estudiats. Així doncs, aquest treball permetrà aprofundir en el coneixement de la fisiopatologia de l'artrosi i proposar noves teràpies alternatives més eficaces i segures.