

PROJECTE DE DOCTORAT INDUSTRIAL EXPEDIENT 2014 DI 043

DADES DE L'EMPRESA I DE L'ENTORN ACADÈMIC

Títol del projecte

Paper dels canals iònics voltatge dependents en la fisiologia del dolor

Empresa

Laboratorios del Dr. Esteve

Responsable de l'empresa

Javier Burgueño Hurtado

Universitat

Universitat de Barcelona - Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)

Director/a de tesi

Artur Llobet Berenguer

Treballador/a de l'empresa i doctorand/a

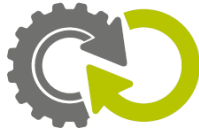
Pablo Martínez San Segundo

BREU DESCRIPCIÓ DEL PROJECTE DE RECERCA

El dolor agut o nocicepció, és una experiència sensorial desagradable associada a dany tissular i té un clar component defensiu per promoure la continuïtat de l'organisme fugint de la causa del dany. Per contra, el dolor crònic és en sí mateix una malaltia i no està directament relacionat amb el dany, si no que ha estat desencadenat per un dolor nociceptiu intens inicial que després ha persistit resultant en un funcionament anormal del sistema nerviós central.

La nocicepció es desenvolupa en quatre etapes: transducció, transmissió, percepció i modulació. La transducció dels senyals de dolor ve mitjançada pels nociceptors, els quals són neurones sensorials que s'encarreguen de transformar els estímuls nocius externs i interns, de tipus mecànic, tèrmic o químic en potencials d'acció (transducció). Una vegada generats, els potencials d'acció viatgen al llarg de l'axó i arriben als terminals sinàptics localitzats al sistema nerviós central on alliberaran diferent tipus de neurotransmissors (transmissió). La informació nociceptiva és processada (percepció) i interpretada (modulació).

Les propietats dels diferents tipus de nociceptors depenen dels neurotransmissors que alliberen i dels receptors o canals iònics que expressen. Per exemple, el reconeixement de l'estímul dolorós per part del nociceptor recau en gran manera en l'activitat dels canals iònics que expressa el nociceptor. D'aquesta manera, l'expressió desregulada d'aquests canals en resposta a lesions neuronals o inflamatòries resulten en una incrementada excitabilitat neuronal que suposa la base del dolor inflamatori i de la neuropatia. Durant els darrers anys diferent tipus de canals iònics voltatge dependent, entre els que trobem canals de sodi, potassi o de calci han estat implicats en la senyalització del dolor, fet que ha comportat un gran interès en el desenvolupament de moduladors farmacològics d'aquests canals com a nous analgèsics.



DOCTORATS
INDUSTRIALS

EL PLA DE DOCTORATS INDUSTRIALS

L'objectiu principal del present projecte de recerca és trobar nous agents farmacològics que tinguin propietats analgèsiques actuant sobre canals iònics voltatge dependents. Es realitzarà un cribatge de la quimioteca d'Esteve combinant dues modalitats d'assatjos experimentals: i) de baixa resolució i high throughput, basats en electrofisiologia automatitzada i anàlisi fluorimètric de variacions de les concentracions de calci intracel·lular; ii) d'alta resolució i low throughput, basats en experiments de patch clamp de cèl·lula sencera i/o canal únic en sistemes d'expressió cel·lulars, de neurotransmissió en cultius neuronals i de trànsit intracel·lular de canals iònics en neurones.

El pla de treball s'iniciarà amb la avaluació dels canals de calci de tipus N, Cav2.2. Aquests canals s'han escollit perquè es localitzen principalment als terminals presinàptics i per tant són responsables de la transmissió dels senyals de dolor. També s'estudiaran canals de sodi i de potassi voltatge dependent que juguen un paper en la transmissió del dolor, com els canals de sodi Nav1.3 i Nav1.7 o els canals de potassi de la família Kv7 (KNCQ). S'establiran les condicions experimentals per a realitzar registres de l'activitat d'aquests canals en sistemes d'expressió mitjançant electrofisiologia automatitzada i fluorimetria (high throughput) i de patch-clamp (low throughput). Per validar els resultats entre ambdues aproximacions es procedirà a l'anàlisi de molècules amb activitat coneguda sobre els diferents canals, com per exemple, gabapentina o pregabalina pels canals de calci, que són compostos que reconeixen les subunitats alfa2delta del canal de calci i que s'utilitzen en el tractament del dolor neuropàtic. Acabada aquesta fase de validació es procedirà a iniciar el cribatge de les molècules de la quimioteca. En paral·lel, el projecte investigarà els mecanismes moleculars de com els diferents canals participen en la transmissió de la informació nociceptiva, mitjançant l'alliberament de neurotransmissors com el glutamat o la substància P. Aquests experiments es portaran a terme en cultius neuronals on s'estudiarà el paper de les subunitats dels canals sobre l'eficiència de la neurotransmissió i sobre la plasticitat sinàptica (per exemple depressió en vers facilitació). El conjunt de les aproximacions cel·lulars permetran identificar noves molècules amb potencial analgèsic i conèixer millor com els canals de calci, de sodi i potassi participen a la neurotransmissió. La informació obtinguda es traslladarà a assatjos fisiològics/farmacològics on es determinarà l'activitat analgèsica en diferent models de dolor amb component de sensibilització central com els de la capsaicina o formalina intraplantar i finalment s'avaluaran en un model més traslacional com és el de la lligadura parcial del nervi ciàtic.