

Modele zwierzęce bólu zwyrodnieniowego.

Victoria Chapman, BSc, PhD

Modele zwierzęce pozwalają na zbadanie mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów (OA) i pozwalają na rozwój nowych metod leczenia. Chociaż modele bólu OA w dużej mierze zostały opracowane w celu odzwierciedlenia patologii strukturalnej, to dopiero niedawno ich znaczenie w odniesieniu do bólu w przebiegu OA u ludzi zostało przeanalizowane szczegółowo. Różnice pomiędzy zwierzęcymi modelami bólu w OA mogą wyjaśniać różnice w odczuwaniu bólu pomiędzy pacjentami z OA.

U niektórych gatunków zwierząt OA rozwija się spontanicznie – na przykład świnki morskie (kawia domowa) Dunkin Hartley (jednorodnie genetycznie) /lub myszy, psy, konie. Rozwój zmian zwyrodnieniowych jest nieprzewidywalny, także właściwa kontrola postępu choroby nie jest możliwa. Modele OA chirurgiczne (np. uszkodzenie łąkotki/ lub przecięcie więzadła krzyżowego, lub destabilizacja stawu) i chemiczne modele (np. dostawowe wstrzyknięcie monojodoacetatu sodowego) zostały wprowadzone w celu badania patomechanizmów leżących u podstaw rozwoju OA i towarzyszących jej dolegliwości bólowych. W modelach tych w zaawansowanej fazie występują zmiany, które są charakterystyczne dla OA u ludzi (osteofity, uszkodzenie chrząstki, przebudowa podchrzęstnej warstwy kości, zachowania bólowe), jednak we wczesnej fazie w modelach zwierzęcych obserwuje się różnice w porównaniu z ludźmi.

OA jest schorzeniem przewlekłym i dlatego modele ostrego bólu zapalnego (np. w następstwie dorzepakowego lub dostawowego podania karageniny) ma umiarkowane przełożenie na OA u ludzi. Modele przewlekłego bólu zapalnego zarówno jednostawowe (np. w następstwie dostawowego podania u wrażliwych zwierząt kompletnego adjuwantu Freuda (CFA) lub metylowanej albuminy surowicy bydłowej), lub zmiany zapalne wielostawowe (np. systemowe podanie kompletnego adjuwantu Freuda lub modele indukowanych kolagenem zmian zapalnych) są także wykorzystywane do badania mechanizmów leżących u podstaw bólu stawowego i mogą mieć także znaczenie w aspekcie bólu towarzyszącego OA u ludzi.

W modelach OA kolana u myszy i szczurów wykazano asymetrię obciążania kończyn, co przypomina oszczędzanie kończyny przez pacjentów ze zwyrodnieniem w obrębie stawu kolanowego. Ponadto w modelach tych zwierzęta wykazują obniżenie progu cofania łapy po zastosowaniu punktowego bodźca mechanicznego, przypominające obniżenie progu bólu wywoływanego przez bodziec mechaniczny w miejscach odległych od stawu kolanowego u pacjentów z OA kolana.

Inne parametry behawioralne, wraz z redukcją siły chwytu tylnej łapy , zmianami wrodzonych zachowań (jak rycie), wydawanie głosu w czasie nacisku, lub skręcania zmienionego stawu, są interpretowane jako wskaźnik bólu w modelach bólu stawowego u szczurów. Zachowania

bólowe w przebiegu artrozy u psów i innych dużych zwierząt są w większości oceniane na podstawie analizy chodu, aczkolwiek wzrasta znaczenie testów oceny jakościowej w tej grupie zwierząt. Chociaż zmiany zachowania są interpretowane jako wskazujące na występowanie bólu towarzyszącego OA, należy pamiętać, że niektóre z tych zachowań, jak na przykład zmiana chodu, mogą powstawać pod wpływem innych czynników takich jak niestabilność stawu czy zaburzenia propriocepcji.

Modele zwierzęce bólu OA są stosowane w celu zbadania zmian funkcjonalnych, komórkowych i biochemicznych w obrębie dróg przewodzenia bólu ze stawu do mózgu. W badaniach elektrofizjologicznych w modelach OA wykazano sensytyzację zarówno obwodową, jak i na poziomie rdzenia. Stan zapalny stawu jako wynik wzrostu poziomu mediatorów pro-zapalnych, takich jak cytokiny i czynniki wzrostu może przyczynić się do uwrażliwienia czuciowych włókien aferentnych i potencjalizować informację nocycyptywną wychodzącą ze stawu. Ze zmianami behawioralnymi w OA wiążą się zmiany ekspresji genów w ciele komórkowym włókien czuciowych, zmiany uwalniania neuromodulatorów oraz interakcje neuroimmunologiczne z komórkami mikrogleju i astrocytami na poziomie rdzenia. Modele bólu w OA są obecnie wykorzystywane do zbadania wpływu zstępujących mechanizmów kontroli bólu na zwiększoną pobudliwość na poziomie rdzenia kręgowego towarzyszącą OA.

W dalszym ciągu pozostaje do ustalenia znaczenie i możliwość przełożenia modeli zwierzęcych OA i opracowanie nowych analgetyków z możliwością ich zastosowania u ludzi. Przydatność tych modeli potwierdza wykazanie, że leki, których skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach kontrolowanych u pacjentów z OA, także redukują zachowania bólowe w modelach zwierzęcych bólu OA. Ponadto opracowywane są nowe strategie przeciwbólowe, które mogą być zastosowane w klinice, na przykład zablokowanie czynnika wzrostu nerwów, co wpływa na redukcję zachowań bólowych w modelach zwierzęcych. Jednak znaczenie i możliwość przełożenia badań na modelu zwierzęcym ma także ograniczenia, gdyż dla kilku leków wykazano skuteczność w modelu zwierzęcym, ale nie powiodły się próby ich zastosowania u ludzi i nie uzyskano ulgi w dolegliwościach bólowych. Konieczne jest dalsze doskonalenie zwierzęcych modeli bólu OA i ich ocena, a także lepsze zrozumienie korelacji pomiędzy klinicznym fenotypem OA z konkretnym modelem zwierzęcym, co może poprawić ich praktyczne znaczenie w przyszłości.

Piśmiennictwo

Malfait AM, Little CB, McDougall JJ (2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.

Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA and Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Edited by Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.

Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014)

Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OApain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.