

REZUMAT

Modularea farmacologică a semnatrilor transcripționale și comportamentale induse de leziuni ale nervilor periferici

Ilinca Mara Giosan

Conducatori de doctorat: Venetia Zachariou, PhD and Alexandru Babes, PhD

Histona deacetilaza 6 (HDAC6) este o enzimă din clasa IIb a enzimelor HDAC, care reglează dinamica citoscheletului și anumite procese nucleare. Diverse grupuri de cercetare au demonstrat că inhibarea enzimatică a HDAC6 are proprietăți analgezice în modele de neuropatie periferică indusă de chimioterapie. În acest studiu, am evaluat efectele inhibării genetice și farmacologice ale HDAC6 asupra dezvoltării hipersensibilității senzoriale în modele murine de neuropatie periferică (spared nerve injury și neuropatie periferică indusă de paclitaxel) și inflamație periferică (Complete Freund's Adjuvant – CFA). Administrarea zilnică a inhibitorului HDAC6 cu acțiune periferică, ACY1215 (Regenacy), a redus alodinia mecanică în testul von Frey în decurs de două zile de la inițierea tratamentului, fără semne de toleranță după 21 de zile de administrare. Am observat un efect antialodinic similar în toate modelele de leziune implementate, după reducerea condiționată a expresiei genei *Hdac6* în ganglionii rădăcinilor dorsale (DRG). Analiza bioinformatică a ARN-ului la nivelul întregului transcriptom a prezis că tratamentul cu ACY1215 atenuază în principal mecanismele pro-inflamatorii, cum ar fi inhibarea infiltrării celulelor imune în ganglionii rădăcinilor dorsale după leziune. Am demonstrat o reducere a expresiei diverselor markeri celulari imunologici în DRG, atât după inhibarea farmacologică, cât și după inhibarea genetică a HDAC6, în modele de durere neuropatică și inflamatorie. Am identificat o relație directă între expresia *Ccl5/Ccr5* și *Hdac6* în modelul de knockdown. Am observat o reducere în hipersensibilității după administrarea de CCL5 în laba posterioară la animalele knockdown. Rezultatele indică faptul că inhibarea HDAC6 reduce hipersensibilitatea indusă de leziune prin mecanisme multiple, dincolo de deacetilarea tubulinei, ceea ce poate extinde aplicațiile terapeutice ale acestei abordări. În plus, folosind un model nou de hamster pentru hipersensibilitate indusă de SARS-CoV-2, am identificat ILF3 ca țintă imunoregulatorie în DRG pentru atenuarea hipersensibilității determinate de interferon, extinzând în continuare potențialele strategii terapeutice pentru durerea inflamatorie și cronică.

În timpul doctoratului, am participat la mai multe conferințe în cadrul cărora am susținut fie prezentări orale, fie prezentări poster. Acestea au inclus reuniuni ale American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET), reuniuni ale International Association of the Study of Pain (IASP), precum și NYC Pain Symposium. De asemenea, pe parcursul doctoratului, am contribuit la mai multe articole, printre care *SARS-CoV-2 airway infection results in the development of somatosensory abnormalities in a hamster model*, publicat în *Science Signaling*, *Oxycodone withdrawal induces HDAC1/HDAC2-dependent transcriptional maladaptations in the reward pathway in a mouse model of peripheral nerve injury*, publicat în *Nature Neuroscience*, precum și publicația mea ca prim autor, bazată pe teza de doctorat, *HDAC6 inhibition ameliorates sensory hypersensitivity and reduces immune cell signatures in the dorsal root ganglia in murine chronic pain models*, publicată în *Molecular Pharmacology*.