

POCHODNE PIPERAZYNY JAKO AKTYWNE LIGANDY RECEPTORÓW H₃ HISTAMINOWYCH - MODELOWANIE MOLEKULARNE, SYNTEZA, EWALUACJA FARMAKOLOGICZNA

Jednym z początkowych etapów poszukiwania nowych leków, które docelowo powinny działać poprzez związanie z odpowiednim receptorem, jest zaprojektowanie i synteza związków o specyficznej strukturze wykazujących powinowactwo do określonego celu biologicznego.

Receptory GPCR to jedna z najważniejszych klas białek stanowiących cel terapeutyczny w procesie projektowania leków. Obecnie co najmniej 40% leków dostępnych na rynku farmaceutycznym stanowią ligandy tych białek, a znaczenie badań prowadzonych w tym kierunku nadal wzrasta. Interesującym obiektem badań jest bez wątpienia jeden z receptorów GPCR – receptor H₃ histaminowy. Został on odkryty w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku a jego znaczenie w patogenezie schorzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego nie zostało jeszcze dokładnie wyjaśnione. Pierwszym wysoce selektywnym antagonistą receptora H₃ histaminowego stosowanym jako lek jest pitolisant opracowany przez francuską firmę farmaceutyczną Bioprojet. W marcu 2016 roku Komisja Europejska w ramach procedury centralnej wydała decyzję o jego dopuszczeniu do obrotu jako lek, pod nazwą Wakix[®], we wskazaniu narkolepsji z katapleksją lub bez. U pacjentów cierpiących na te schorzenia pitolisant poprawia jakość i wydłuża stan czuwania oraz zwiększa czujność w ciągu dnia. Wśród działań niepożądanych leku zaobserwowano między innymi negatywny wpływ na układ sercowo – naczyniowy u pacjentów z współistniejącymi chorobami serca. Poszukiwanie innych selektywnych ligandów receptora H₃ histaminowego o bezpiecznym profilu farmakokinetycznym pozostaje zatem dla chemii medycznej dużym wyzwaniem, które może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu zaburzeń zarówno ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego.

W toku wieloletnich badań nad poszukiwaniem aktywnych ligandów H₃R, prowadzonych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJCM, opracowano model określający przestrzenne rozmieszczenie atomów oraz grup funkcyjnych niezbędnych do związania się związku chemicznego z receptorem, zwany farmakoforem. Dotychczasowe wyniki badań prowadzonych przez proponowanego Kierownika Projektu zaowocowały wyłonieniem nowatorskiego dla ligandów H₃R ugrupowania chemicznego w tzw. "części zasadowej" cząsteczki. Ugrupowanie to prawdopodobnie odpowiada za wysokie powinowactwo ligandów do H₃R. Najwięcej danych (wyniki testów *in vitro* oraz *in vivo*) zgromadzono dla związku KSK3, który został wybrany jako struktura wiodąca do zaplanowanych badań.

Nadrzędnym celem niniejszego projektu jest otrzymanie i charakterystyka farmakologiczna serii nowych ligandów receptora H₃ histaminowego o wysokim powinowactwie i selektywności względem H₃R, z zachowaniem korzystnych właściwości fizykochemicznych oraz parametrów ADMET.

Badania będą prowadzone w grupie pochodnych piperazyny i obejmują następujące etapy:

- 1) *Projektowanie struktur ligandów,*
- 2) *Syntezę zaprojektowanych związków,*
- 3) *Charakterystykę farmakologiczną in vitro otrzymanych związków.*

W efekcie niniejszej pracy wyodrębnione zostaną ligandy o potwierdzonej aktywności i selektywności w stosunku do H₃R. Projekt przewiduje także opracowanie niezbędnych wymogów strukturalnych, cechujących otrzymane pochodne piperazyny, prowadzące do uzyskania pożądanej aktywności i selektywności. Zaplanowane zadania zmierzają do selekcji związków gotowych do badań *in vivo*.

Niniejszy projekt wpisuje się we współczesny trend nauk farmaceutycznych, jakim jest poszukiwanie nowego leku, począwszy od wyboru celu biologicznego do wyselekcjonowania związku chemicznego gotowego do przeprowadzenia badań na zwierzętach. Nowatorskie podejście do problemu, jakim jest połączenie komputerowego modelowania molekularnego z syntezą chemiczną oraz skринingiem farmakologicznym, może ułatwić otrzymanie cząsteczki o pożądanych właściwościach oraz wnikliwą analizę oddziaływań białko – ligand.