

Projekt dotyczy badań nad receptorem histaminowym H₄ (H₄R), najmłodszym receptorem z rodziny receptorów histaminowych. Receptory histaminowe (H₁ H₂ H₃ H₄) są bardzo ważnym celem biologicznym dla leków. Na rynku farmaceutycznym obecne są leki oddziałujące z receptorem H₁ (terapia alergii), z receptorem H₂ (schorzenia przebiegające z nadprodukcją kwasu w żołądku) oraz H₃ (narkolepsja).

Receptor histaminowy H₄ nie doczekał się jeszcze wprowadzonego na rynek leku, jednak w związku ze swoim umiejscowieniem w organizmie ludzkim (**komórki układu odpornościowego, nerwowego, niektóre nowotwory**) ma on potencjalne zastosowanie w terapii schorzeń **immunologicznych, neurologicznych** oraz **nowotworów**.

Rolą receptorów jest przekazywanie sygnału z zewnątrz komórki do jej wnętrza pod wpływem rozpoznawanej przez niego cząsteczki, którą nazywamy ligandem. Przekazanie sygnału natomiast zapoczątkowuje odpowiedź komórki na ten sygnał. Receptory są jednym z głównych celów terapeutycznych znajdujących się obecnie na rynku leków, a około 30-50% leków stanowią ligandy receptorów z grupy receptorów siedmiotransbłonowych (7TM), które połączone są z różnymi białkami wewnątrzkomórkowymi (np. białkami G, β -arestynami, kinazami) dzięki którym sygnał może zostać przekazany do wnętrza komórki. Do tej grupy receptorów należą m. in. receptory histaminowe.

O najmłodszym z rodziny receptorów histaminowych, H₄R wiadomo między innymi, że może on przekazywać sygnał z zewnątrz komórek, na których się znajduje do ich wnętrza na dwa sposoby: przez aktywację sprzężonego z nim białka G lub przez aktywację β -arestyny. Co więcej, niektóre substancje są w stanie aktywować jeden lub drugi szlak w odmienny sposób, co nazywamy **selektywnością funkcjonalną**. Jest to ciekawa właściwość receptorów, która z jednej strony komplikuje prace nad nowymi lekami (zwiększa ilość koniecznych badań) ale też jednocześnie daje możliwość selektywnego wpływu na jeden, pożądany przez badacza szlak przekazywania sygnału przez co np. można zwiększyć skuteczność leku lub ograniczyć działania niepożądane.

Ponieważ świat nauki sugeruje, że niewystarczające jest badanie wpływu substancji tylko na jeden szlak przekazywania sygnału w komórce ten projekt ma na celu:

- Optymalizację metody pozwalającej stwierdzić wpływ ligandów H₄R na szlak β -arestynowy
- Adaptację i walidację innowacyjnej metody oznaczania aktywacji kinazy ERK1/2 w odpowiedzi na wiązanie ligandów H₄R do receptora przy użyciu znakowanych fluorescencyjnie przeciwciał oraz cytometrii przepływowej.
- Zbadanie powinowactwa do H₄R nowej grupy połączeń w badaniach radioreceptorowych.
- Przebadanie wpływu wyłonionych ligandów H₄R na trzy różne wtórne przekaźniki: **cAMP** (zależny od białka G) **β -arestynę** (niezależny od białka G) oraz **ERK1/2** (zależny od obu dróg przekazywania sygnału).
- Znalezienie zależności pomiędzy strukturą chemiczną związku a wpływem na jeden lub drugi szlak przekazywania sygnału.

Poznanie zależności struktura-aktywność pozwoli na projektowanie nowych struktur aktywujących oba szlaki w sposób bardziej selektywny, co pozwoli na zwiększenie aktywności związków i/lub obniżenie działań niepożądanych. Selektywność funkcjonalna H₄R jest nową i interesującą dziedziną, w której nadal jest wiele do zbadania.

Metody:

W trakcie projektu zostaną wykorzystane nowoczesne metody *in vitro* stosowane w badaniach nad nowymi lekami m. in. metody **radioreceptorowe** oraz techniki oparte o mechanizm przenoszenia energii między dwoma chromoforami (ang. **fluorescence resonance energy transfer** - FRET) do oznaczania poziomu cAMP lub rekrutacji β -arestyny.

Planowane jest także wykorzystanie i optymalizacja innowacyjnej metody oznaczania aktywacji ERK1/2 przy użyciu znakowanych fluorescencyjnie przeciwciał oraz cytometru przepływowego.

Wyniki badań zostaną opublikowane w czasopismach specjalistycznych oraz zaprezentowane na konferencjach naukowych (na przykład zjazd Polskiego Towarzystwa Badań nad Histaminą lub Europejskiego Towarzystwa Badań nad Histaminą).