

dr Magdalena Kotańska

„ANALIZA I OCENA SKUTECZNOŚCI DZIAŁANIA ANOREKTYCZNEGO ORAZ BEZPIECZEŃSTWA NOWYCH LIGANDÓW RECEPTORA H3 HISTAMINOWEGO”

Otyłość jest poważnym problemem współczesnych czasów. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że dotyka ona od 30 do 80 % dorosłych oraz aż do 30% dzieci, a efektywne jej leczenie należy do głównych problemów zdrowotnych 21-go wieku. Co więcej, WHO uznała otyłość za epidemię XXI wieku. U osób otyłych znacznie częściej występują choroby układu krążenia: choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze; choroby układu pokarmowego: kamica żółciowa i niealkoholowe stłuszczenie wątroby; cukrzyca oraz zwiększone ryzyko rozwoju niektórych nowotworów: jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, trzustki i nerek. Biorąc pod uwagę stale wzrastającą liczbę osób otyłych, i powiązanie ze zwiększoną zapadalnością na liczne choroby z poważnymi powikłaniami, poszukiwanie skutecznego i bezpiecznego leku redukującego masę ciała jest jak najbardziej uzasadnione i potrzebne. Badania prowadzące do odkrycia nowych ścieżek w leczeniu otyłości, a w rezultacie nowych, skutecznych i bezpiecznych związków, które mogą być w przyszłości stosowane jako leki odchudzające z pewnością może przynieść wymierne korzyści społeczne i ekonomiczne.

Jedną z najnowszych dróg poszukiwania leków przeciwko otyłości jest wpływ na częstość przyjmowania posiłków. Dowiedziono, że w ten sposób mogą działać związki zwiększające syntezę i uwalnianie histaminy. Histamina bowiem, uwalniana w ośrodkowym układzie nerwowym wpływa na przyjmowanie pokarmów poprzez zmniejszenie apetytu, nasilenie lipolizy (proces rozpadu tłuszczów) białej tkanki tłuszczowej, zwiększenie termogenezy (spalania) i aktywności motorycznej.

Efekt zwiększonego wyrzutu histaminy można osiągnąć blokując receptory H₃ histaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym, co skutkuje nasileniem syntezy i odhamowaniem uwalniania histaminy. Ta z kolei, poprzez receptory H₁ histaminowe uczestniczy w zależnym od leptyny (hormon wytwarzany głównie w białej tkance tłuszczowej) hamowaniu przyjmowaniu pokarmu. Histamina, wpływając na H₃R, reguluje również uwalnianie i wzajemne oddziaływanie innych neuroprzekaźników, takich jak: dopamina, acetylocholina, serotonina, noradrenalina i innych. W ten sposób kontroluje np.: przyjmowanie pokarmu lub aktywność motoryczną. Histamina, zwiększając lipolizę, białej tkanki tłuszczowej wpływa również na metabolizm obwodowy.

Dlatego też celem niniejszych badań jest synteza i określenie potencjalnych właściwości anorektycznych nowych ligandów będących ligandami receptorów H₃ histaminowych – wchodzących w skład jednego z nadrzędnych systemów regulacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Analiza zależności pomiędzy strukturą a aktywnością nowych związków pozwoli w późniejszym terminie na zaprojektowanie i syntezę nowszych, jeszcze bardziej aktywnych związków o takim działaniu.

Projekt zakłada przebadanie wpływu kilkudziesięciu, uprzednio otrzymanych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, związków o spodziewanej aktywności. Określenie potencjalnego działania anorektycznego u szczurów karmionych preferencyjną paszą (model obżarstwa dietą zachodnią). Badania te pozwolą także na wyjaśnienie zależności pomiędzy siłą aktywności związków, a ich skutecznością terapeutyczną w zaproponowanym wskazaniu i nasileniem ewentualnych działań niepożądanych. Przeprowadzone wstępnie badania farmakologiczne dla 3 z wybranych połączeń, pozwoliły potwierdzić słusność obranej hipotezy badawczej. Zaplanowane badania obejmują syntezę chemiczną jak i badania farmakologiczne (wraz z wykluczeniem działania toksycznego).