

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) jest schorzeniem, w trakcie którego dochodzi do utraty tolerancji immunologicznej względem tkanki wątrobowej, co w konsekwencji powoduje stan zapalny wątroby. Choroba ta, jeśli nie jest leczona właściwie, skutkuje marskością i niewydolnością wątroby, kiedy jedyną opcją leczenia pozostaje przeszczep wątroby. Niemniej jednak, nawet, jeśli leczenie jest wdrożone, niektórzy pacjenci nie uzyskują remisji choroby. Złotym standardem w leczeniu AZW jest immunosupresyjny lek azatiopryna w skojarzeniu z kortykosteroidem – prednizonem. Jednakże, obydwie te leki wykazują poważne działania niepożądane.

W ostatnich latach inhibitory fosfodiesterazy (PDE) są związkami szeroko badanymi jako potencjalne leki w chorobach zapalnych oraz autoimmunologicznych. Szczególnie inhibitory PDE4, lecz również PDE3, PDE7, dualne inhibitory PDE4/7 i PDE3/4 są rozwijane i badane w tej grupie schorzeń. Enzymy te znajdują się w wielu komórkach odpornościowych, a inhibitory PDE wykazują działanie przeciwzapalne i immunomodulujące poprzez obniżenie poziomów cytokin prozapalnych, które występują w dużych ilościach w tych chorobach. Co więcej, pewne inhibitory PDE mogą mieć wpływ na ilość niektórych komórek odpornościowych, biorących udział w rozwoju AZW. Jednoczesne hamowanie PDE3, PDE4 oraz PDE7 może polepszyć efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku selektywnego hamowania tych PDE, jak również ten uzyskany przy użyciu konwencjonalnej terapii AZW i w ten sposób stanowić nową potencjalną strategię leczenia tej choroby. Celem niniejszego projektu jest ocena przeciwzapalnego i immunomodulującego działania, jak również natury oraz siły interakcji pomiędzy selektywnymi inhibitorami PDE3, PDE4 oraz PDE7 zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Wykorzystując uzyskane w badaniach informacje, nowy inhibitor z najkorzystniejszym profilem hamowania PDE zostanie wybrany z istniejącej biblioteki nowo zaprojektowanych związków i oceniony w mysim modelu AZW.

Projekt ten podzielony jest na kilka faz. W pierwszej fazie zostanie przeprowadzone badanie farmakologiczne *in vitro* w celu oceny siły działania każdego z badanych związków, jako modulatorów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Następnie zostaną ocenione interakcje pomiędzy selektywnymi inhibitorami PDE. Wyniki uzyskane w tej części badań pozwolą na wyznaczenie efektywnych stężeń każdego z badanych związków oraz na wybranie najkorzystniejszej kombinacji badanych inhibitorów PDE. W następnej kolejności zostanie przeprowadzone badanie farmakokinetyczne. Badane związki zostaną podane myszom. Zgromadzony materiał biologiczny będzie poddany analizie HPLC w celu zmierzenia stężeń badanych związków. Dane te pozwolą wybrać odpowiednie dawki i najbardziej korzystną kombinację tychże związków do badania farmakologicznego *in vivo*. Kolejno badane inhibitory PDE zostaną podane w kombinacji w mysim modelu AZW, celem sprawdzenia czy jednoczesne hamowanie PDE może poprawić efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku selektywnego hamowania PDE. Na koniec zostanie wybrany nieselektywny inhibitor PDE z najkorzystniejszym profilem hamowania PDE3/4/7 z istniejącej biblioteki nowo zsyntetyzowanych związków i przetestowany w mysim modelu AZW. W projekcie tym zostaną wykorzystane zaawansowane metody obliczeniowe, takie jak analiza izobolograficzna, wyznaczenie wskaźnika kombinacji, analiza farmakokinetyczna oraz modelowanie PK/PD.

Projekt ten dostarczy wiedzy na temat skutków równoczesnego hamowania wszystkich trzech badanych PDE. Obecnie brakuje modeli PK/PD, które można by wykorzystać w opracowywaniu nowych leków w leczeniu AZW. Modele PK/PD opracowane w tym projekcie mogą być wykorzystane przez inne grupy badawcze nie tylko do ilościowej oceny aktywności nowych leków w leczeniu AZW, ale także do przygotowania symulacji w celu zaprojektowania dalszych eksperymentów. Wyniki tego projektu mogą przyczynić się do wskazania nowych metod leczenia AZW, a także do wyznaczenia nowych dróg poszukiwania leków w innych chorobach autoimmunologicznych. Leczenie i monitorowanie AZW jest bardzo kosztowne ze względu na konieczność licznych hospitalizacji oraz, w niektórych przypadkach, potrzebę przeszczepienia wątroby. Opracowanie nowych, skuteczniejszych metod leczenia AZW może zwiększyć odsetek pacjentów, którzy osiągną całkowitą remisję choroby. Przeprowadzone badania pozwolą poszerzyć wiedzę na temat immunomodulującej aktywności inhibitorów PDE stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu. Zakres i charakter interakcji farmakodynamicznych między inhibitorami PDE oceniany w tym projekcie można będzie wykorzystać do zaprojektowania nowych nieselektywnych inhibitorów PDE o optymalnym profilu hamowania PDE w leczeniu AZW, a także innych chorób autoimmunologicznych. W oparciu o wyniki uzyskane w tym projekcie możliwe będzie opracowanie schematów dawkowania selektywnych inhibitorów PDE do zastosowania w połączeniu w celu uzyskania optymalnego profilu działania przeciwzapalnego i immunomodulującego. Wyniki tegoż projektu mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów immunologicznych prowadzących do rozwoju i uczestniczących w przebiegu AZW.