

Mgr Katarzyna Szczepańska

Dualne ligandy receptorów H_3 histaminowych oraz sigma-1 jako nowe narzędzia farmakologiczne w terapii schorzeń ośrodkowego układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem bólu neuropatycznego

Filozofia „jedna cząsteczka – jeden cel – jedna choroba” była dominującym podejściem w chemii medycznej przez kilka dziesięcioleci aż do końca XX wieku. Strategia ta opierała się na identyfikacji i optymalizacji małych cząsteczek zdolnych do selektywnego rozpoznania jednego celu, uważanego za w pełni odpowiedzialny za jedną określoną chorobę. Celem podejścia „jeden lek – jeden cel” było znalezienie związków bioaktywnych obdarzonych ograniczonym ryzykiem działania na inne cele, często odpowiedzialnych za skutki uboczne leków. Ponieważ zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego charakteryzują się różnorodnymi dysfunkcjami fizjologicznymi i deregulacją złożonej sieci szlaków sygnałowych, optymalne leki wielokierunkowe powinny jednocześnie i wybiórczo modulować wybrane grupy celów biologicznych. To założenie dało początek polifarmakologii – nowej dziedzinie naukowej skoncentrowanej na odkrywaniu, rozwoju i badaniu farmakologicznym zaprojektowanych ligandów wielofunkcyjnych, zdolnych do jednoczesnej modyfikacji aktywności kilku wzajemnie oddziałujących celów farmakologicznych. Choć ich identyfikacja od dawna jest wynikiem przypadku, obecnie zadania chemii medycznej skupiają się na projektowaniu pożądanego polifarmakologii.

Wraz z niedawnym wprowadzeniem Pitolisantu na rynek farmaceutyczny, wyraźnie wzrosło zainteresowanie klinicznym zastosowaniem nowych, wielofunkcyjnych antagonistów receptora H_3 histaminowego. Tak zaprojektowane cząsteczki mogą wykazywać zarówno lepsze działanie farmakologiczne jak i zmniejszoną ilość niepożądanych skutków ubocznych. Do tej pory wiele firm i ośrodków naukowych zsyntetyzowało szereg kombinacji różnych farmakoforów receptora H_3 z elementami farmakoforowymi innych receptorów sprzężonych z białkiem G, transporterów lub enzymów. Niestety jak dotąd żaden z nich nie dotarł na rynek farmaceutyczny. Dlatego pożądanym jest poszukiwanie nowych, wielofunkcyjnych ligandów receptora H_3 histaminowego, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiednich parametrów farmakokinetycznych. Co ciekawe, najnowsze badania wykazały, że niektórzy antagoniści receptora H_3 histaminowego znajdujący się w badaniach klinicznych wykazują nanomolowe powinowactwo do receptora sigma-1, co może sugerować, że ta właściwość odgrywa ważną rolę w ich ogólnej skuteczności. Te dwie różne struktury biologiczne, receptory H_3 histaminowe oraz sigma-1, mają jednakowo wysoką ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym i mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne w rozwoju badań nad terapią licznych chorób ludzkich.

Ból neuropatyczny dotyka około 7-10% dorosłej populacji. Zostało opisanych wiele różnych jego przyczyn, a jego częstość występowania prawdopodobnie wzrośnie ze względu na globalne starzenie się populacji, zwiększoną zapadalność na cukrzycę i wyższą przeżywalność po chemioterapii nowotworów. Ciężar przewlekłego bólu neuropatycznego wydaje się być związany ze złożonością jego objawów, słabymi efektami leczenia i trudnymi decyzjami terapeutycznymi. Co ważne, jakość życia u pacjentów z bólem neuropatycznym jest obniżona ze względu na konieczność przyjmowania zwiększonej ilości leków, coraz częstszych wizyt lekarskich, a także cierpienie z powodu samego bólu i podlegającej choroby. Liczne badania sugerują potencjalne zastosowanie terapeutyczne antagonistów sigma-1 w leczeniu stanów bólowych, w tym bólu neuropatycznego, zapalnego i trzewnego, również jako środków wspomagających leczenie opioidami. Lokalizacja receptorów H_3 histaminowych w wielu regionach ośrodkowego układu nerwowego zaangażowanych w nocycepcję również wiąże się z bólem, na skutek centralnej sensytyzacji bólu.

W wyniku tego Projektu zidentyfikujemy nowe narzędzia farmakologiczne o wysokim powinowactwie zarówno do receptorów H_3 histaminowych, jak i sigma-1, które mogą poprawić istniejące terapie bólu neuropatycznego. Po drugie, ustalimy, czy takie podwójnie działające ligandy są bardziej skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego w porównaniu z ligandami selektywnymi. Projekt ma również na celu opisanie niezbędnych wymagań strukturalnych dla otrzymanych związków, odpowiedzialnych za ich aktywność biologiczną, które mogą odgrywać rolę w ogólnej skuteczności antagonistów receptora H_3 histaminowego i ułatwić dalsze projektowanie związków o tym profilu aktywności. Ponadto, poprzez realizację zaplanowanych zadań, otrzymamy bibliotekę nowych ligandów, których skuteczność można również przetestować w różnych innych zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego.