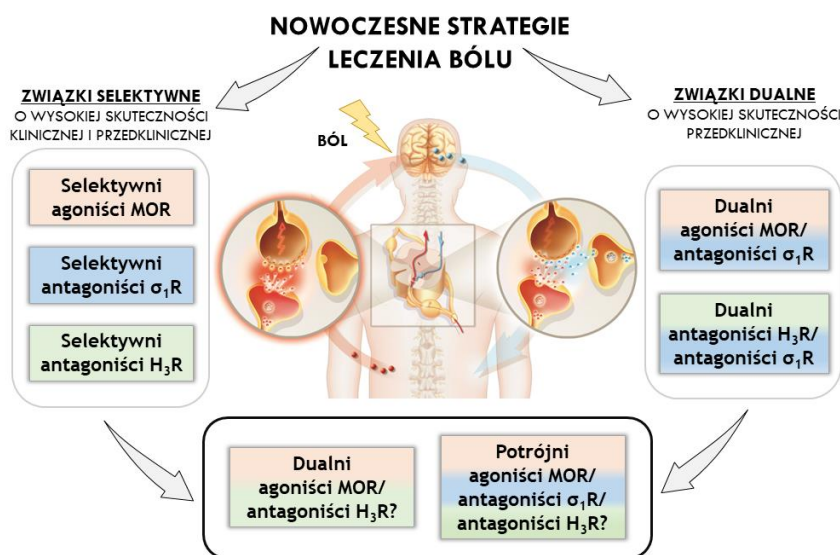


## ROLA JEDNOCZESNEJ I INDYWIDUALNEJ MODULACJI RECEPTORÓW $\mu$ -OPIOIDOWYCH, SIGMA-1 ORAZ $H_3$ HISTAMINOWYCH JAKO NOWE PODEJŚCIE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU BÓLU O PODŁOŻU NOCYCEPTYWNYM I NEUROPATYCZNYM

Odkrywanie leków w XXI wieku ma tę wadę, że bardzo trudno jest wprowadzić nowe związki do badań klinicznych. Choroby, w których poszukuje się nowych środków leczniczych lub przynajmniej metod leczenia, są złożone i wiążą się z wieloma potencjalnymi defektami w strukturze, funkcji lub regulacji zaangażowanych w nie komórek. Jak dotąd leki projektowane były w celu ukierunkowania na pojedynczą jednostkę biologiczną, zwykle białko, z wysoką selektywnością w celu uniknięcia niepożądanych efektów wynikających z oddziaływania na inne cele biologiczne. Jednak złożoność obecnie nieuleczalnych patologii wyraźnie pokazała, że leki oddziałujące z pojedynczym celem biologicznym są niewystarczające do osiągnięcia efektu terapeutycznego. Równolegle dowiedzieliśmy się, że molekuly uderzające w więcej niż jeden cel mogą mieć w zasadzie bezpieczniejszy profil w porównaniu z cząsteczkami selektywnymi. Rzeczywiście, z biegiem lat koncepcja tworzenia związków wielocelowych wzbudziła zainteresowanie społeczności zajmującej się odkrywaniem leków zarówno w środowisku akademickim, jak i firmach farmaceutycznych do tego stopnia, że na rynku dostępnych jest już mnóstwo leków wielocelowych.

Ból neuropatyczny jest kosztownym i wyniszczającym schorzeniem, które dotyka około 7-10% populacji ogólnej, a częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje leki przeciwdrgawkowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a także leki przeciwdepresyjne będące inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Opioidy stanowią leczenie drugiego rzutu. Niestety mają one ograniczoną skuteczność oraz wywołują poważne skutki uboczne, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu. W związku z tym istnieje silna potrzeba zbadania nowych mechanizmów przeciwbólowych, które poprawią skuteczność istniejących terapii, jednocześnie zmniejszając ilość działań niepożądanych. Wiele badań sugeruje potencjalne zastosowanie terapeutyczne selektywnych antagonistów receptora sigma-1 ( $\sigma_1R$ ) do leczenia stanów bólowych, w tym bólu neuropatycznego, zapalnego i trzewnego, również jako adiuwantów w terapii opioidowej. Z kolei receptory  $H_3$  histaminowe ( $H_3R$ ) zlokalizowane są w wielu regionach ośrodkowego układu nerwowego zaangażowanych w nocycepcję, przez co również związane są z bólem. Zgodnie z koncepcją, że leki o podwójnym działaniu mogą charakteryzować się przewagą terapeutyczną w porównaniu z lekami selektywnymi, najnowsze badania wykazały obiecujące właściwości przeciwbólowe dualnych ligandów receptora  $\mu$ -opioიდowego (MOR) oraz  $\sigma_1R$ , a także związków równoległe ukierunkowanych na receptory  $\sigma_1$  i  $H_3$  histaminowe (**Rysunek 1**). To nasuwa pytanie, czy związki o podwójnym działaniu są skuteczniejsze w porównaniu z ligandami selektywnymi? Połączenie których dwóch celów biologicznych może wiązać się z wyższą skutecznością terapeutyczną w leczeniu bólu neuropatycznego? Czy możliwe jest uzyskanie podwójnych ligandów receptorów  $H_3$  histaminowych oraz  $\mu$ -opioიდowych lub związków, które oddziaływałyby jednocześnie z trzema rozważanymi celami biologicznymi? Która strategia terapeutyczna może być najbardziej efektywna i bezpieczna?



### KTÓRA STRATEGIA MOŻE BYĆ NAJBARDZIEJ EFEKTYWNA I BEZPIECZNA?

**Rysunek 1.** Aktualne strategie leczenia bólu o podłożu nocyceptywnym i neuropatycznym.

MOR/ $\sigma_1R$  oraz  $H_3R$ / $\sigma_1R$  także wydaje się być kluczowe dla dalszego rozwoju tych badań. Projekt ma również na celu zdefiniowanie niezbędnych wymagań strukturalnych otrzymanych związków odpowiedzialnych za ich aktywność biologiczną, które mogą mieć wpływ na ich ogólną skuteczność oraz ułatwić projektowanie kolejnych generacji ligandów.

W wyniku tego Projektu zidentyfikujemy nowe narzędzia farmakologiczne o unikalnych właściwościach biologicznych – wysokim powinowactwie do  $H_3R$ ,  $\sigma_1R$  oraz MOR, które mogą poprawić istniejące terapie bólu neuropatycznego. Po drugie, ustalimy czy potrójnie działające ligandy są bardziej skutecznym w leczeniu tego schorzenia w porównaniu z ligandami selektywnymi i dualnymi. Co więcej, porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa związków o wysokiej skuteczności przedklinicznej – podwójnych ligandów