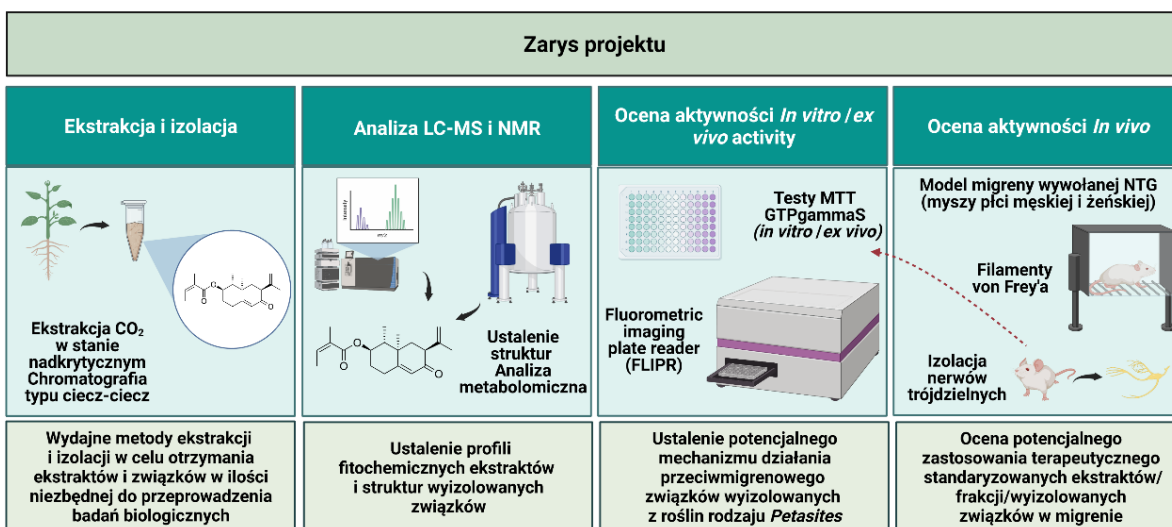


Ocena przeciwmigrenowego potencjału lepiężnika (*Petasites* spp): Izolacja bioaktywnych metabolitów wtórnych (petazyny) i ich charakterystyka farmakologiczna

Rośliny rodzaju *Petasites* (lepiężnik, *Asteraceae*) od starożytności są znane w medycynie tradycyjnej w leczeniu takich dolegliwości jak migrena, astma, alergiczne zapalenie nosa, czy nadciśnienie. Liczne badania kliniczne potwierdzają aktywność ekstraktów z lepiężnika różowego (*P. hybridus*) w chorobach centralnego układu nerwowego, głównie ich efekt przeciwmigrenowy. W medycynie ludowej stosowane są także inne gatunki jak *P. japonicus*, *P. tricholobus* i *P. formosanus*, jednakże istnieje wiele nieznanych gatunków (np. *P. kablikianus*), których profil fotochemiczny nie został jeszcze poznany, a mogą być one źródłem aktywnych związków.

Petazyny (seskwiterpeny typu eremofilanu) są uważane za składniki aktywne ekstraktów z roślin rodzaju *Petasites*, jednak aktywność i mechanizm działania pojedynczych związków nie są do końca poznane. Substancje te nie są również dostępne na rynku. Ponadto nieoczyszczone ekstrakty lepiężnika zawierają hepatotoksyczne i rakotwórcze alkaloidy pirolizydynowe. Pomimo prac prowadzonych nad bioaktywnymi składnikami w ekstraktach *P. hybridus* nadal istnieje potrzeba opracowania metod ich izolacji i identyfikacji, w ilościach wsytarczających do przeprowadzenia badań mających na celu określenie efektów behawioralnych i mechanizmu ich działania.



Ten interdyscyplinarny projekt dostarczy informacji na temat wydajnej ekstrakcji, izolacji i identyfikacji związków aktywnych, skupiając się na ekstrakcji CO₂ w stanie nadkrytycznym (scCO₂) oraz chromatografii typu ciecz-ciecz (LLC), która po raz pierwszy wykorzystana będzie jako szybkie i efektywne narzędzie do izolacji petazyn. Zastosowanie efektywnych metod ekstrakcji pozwoli uzyskać ekstrakt standaryzowany, bogaty w składniki aktywne, a wolny od związków toksycznych. Dodatkowo, inne gatunki *Petasites* będą analizowane technikami chromatografii cieczowej sprzężonej z wysokorozdzielczym spektrometrem mas (LC-HRMS/MS) oraz nuklearnego rezonansu magnetycznego (1D i 2D NMR) w poszukiwaniu nowych źródeł związków aktywnych i celem ustalenie profili fitochemicznych nieznanymi gatunków.

Zbadany zostanie mechanizm działania przeciwmigrenowego. Oceniony zostanie wpływ ekstraktu standaryzowanego i czystych związków na kanały jonowe oraz na szlak CGRP, który wydaje się być zaangażowany w mechanizm działania przeciwmigrenowego lepiężnika (*in vivo* i *ex vivo*). W mysim modelu migreny indukowanej podaniem nitrogliceryny do oceny efektów przeciwbólowych wykorzystane będą zarówno samice jak i samce, gdyż wiadomym jest iż kobiety trzykrotnie częściej niż mężczyźni doświadczają epizodów migrenowych. Tego rodzaju badania nie zostały jeszcze przeprowadzone dla wytypowanych związków.

W ramach realizacji projektu opracowane zostaną efektywne metody izolacji pojedynczych pochodnych petazyn oraz określony zostanie działanie przeciwmigrenowe wraz z proponowanym mechanizmem działania.