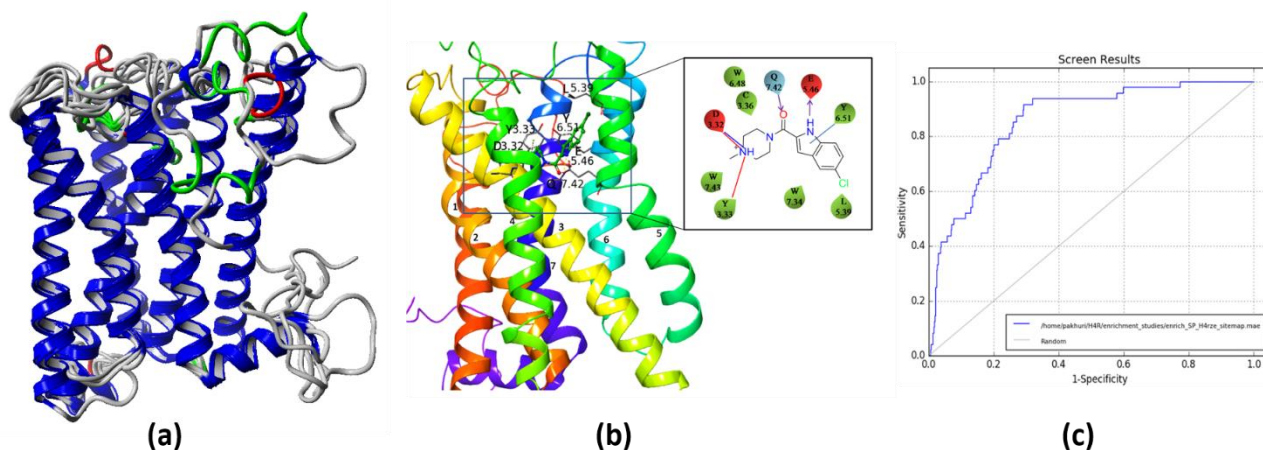


Nowe ligandy receptora histaminowego H4 jako potencjalne leki przeciwalergiczne i przeciwzapalne

Receptor histaminowy H4 (H4R), należący do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR), jest coraz bardziej atrakcyjnym celem terapeutycznym. Odgrywa istotną rolę w wielu szlakach komórkowych, a nowe ligandy H4R są badane pod kątem leczenia stanów zapalnych, chorób alergicznych i zaburzeń autoimmunologicznych. Aktywacja H4R ma wpływ na wytwarzanie cytokin, aktywację komórek tucznych oraz chemotaksję eozynofili. Znaczenie tego receptora wykazano również w modelach procesów zapalnych: zapalenia otrzewnej, dróg oddechowych, okrężnicy, choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów. Ostatnie badania sugerują także, że H4R działa jako modulator w procesach nowotworowych, bólu neuropatycznym, zaburzeniach przedsionkowych i cukrzycy typu 2, jednak jego rola nadal nie jest w pełni poznana.

W naszych badaniach zostały skonstruowane modele ludzkich receptorów histaminowych H2, H3 i H4. W tym celu wykorzystano nasz własny serwis internetowy GPCRM (<https://gpcrm.biomodellab.eu/>) oraz pakiet programów Schrodinger. W obu przypadkach otrzymano alternatywne modele receptorów (Ryc. 1a). Chociaż głównym celem badań było znalezienie antagonistów H4R, to w celu znalezienia selektywnych związków były one także badane pod kątem wiązania do miejsc ortosterycznych w pozostałych receptorach histaminowych. Struktury receptorów histaminowych, w szczególności H4R, otrzymane metodą modelowania homologicznego, zostały zwalidowane poprzez zadokowanie znanych antagonistów tych receptorów (Ryc. 1b), dokowanych wraz z innymi nieaktywnymi związkami. Metoda ta, zwana ROC (Receiver Operating Characteristic), pozwala na wybranie właściwych struktur receptorów do szeroko zakrojonych poszukiwań nowych ligandów (Ryc. 1c). W celu wyszukania właściwych związków pasujących do miejsc ortosterycznych tych receptorów zastosowano procedurę High-Throughput Virtual Screening. Przed rozpoczęciem procedury przeszukiwania bazy danych ZINC Lead-Like wykonano przygotowanie wszystkich ligandów z tej bazy uwzględniając ich różnorodne stany protonacyjne oraz centra asymetryczne, otrzymując ponad 20 mln związków i ich tautomerów, izomerów oraz stereoizomerów.



Rycina 1. Otrzymywanie struktury receptora H4. (a) Alternatywne modele receptora H4 otrzymane dla różnych struktur wzorcowych. (b) Model receptora H4 z zadokowanym selektywnym antagonistą JNJ777120. (c) Wykres typu ROC (Receiver Operating Characteristic) dla najlepszego modelu receptora H4 pokazujący czułość i specyficznosc rozpoznawania ligandów.

Do dalszych etapów badań, a w szczególności do optymalizacji struktury tych związków do ich łatwiejszej syntezy, przy zachowaniu jednocześnie ich właściwości wiążących i selektywności, wybrano 50 najbardziej aktywnych związków, selektywnych do H4R. Badania biologiczne potwierdziły aktywność niektórych z wybranych związków w funkcjonalnych testach komórkowych. Jednocześnie, powinowactwo tych związków do H4R było niższe niż dla związku wzorcowego JNJ777120, co jest podstawą do ich dalszej optymalizacji.

Receptor H4 jest najpóźniej odkrytym receptorem histaminowym. Wykazano, że receptor H4 odgrywa ważną rolę w odpowiedziach immunologicznych i zapalnych, a przez to jest istotny w patofizjologii chorób takich jak astma, zapalenie jelit, alergiczna choroba żołądkowo-jelitowa, zapalenie stawów, atopowe zapalenie skóry i inne przewlekłe choroby zapalne, a także w rozwoju niektórych nowotworów. Dlatego też nowe, aktywne i selektywne ligandy H4R mogą znacznie poprawić rokowania w tych chorobach, szczególnie w leczeniu atopowego zapalenia skóry, gdzie dotychczasowe leki antyhistaminowe nie są skuteczne.