

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBÓLOWA NOWYCH LIGANDÓW RECEPTORÓW I₂-IMIDAZOLINOWYCH W MYSICH MODELACH BÓLU



Damian Szczesny¹, Katarzyna Czapiewska¹, Jonatan Mroczek¹, Anita Kornicka², Antoni Nasal¹

¹Zakład Farmakodynamiki, Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

E-mail: damian.szczesny@gumed.edu.pl

www.gumed.edu.pl

Wstęp

Receptory imidazolinowe stanowią grupę nieadrenergicznych miejsc wiązania ligandów. Zidentyfikowano do tej pory trzy ich typy: I₁, I₂ oraz I₃. Receptory imidazolinowe typu I₂ to grupa heterogennych receptorów, różnicowana poprzez powinowactwo określonych ligandów, takich jak amiloryd. Przyjmuje się, że komórkowo zlokalizowane są one w zewnętrznej błonie mitochondriów i mogą pełnić rolę allosterycznego miejsca wiązania ligandów.

Najnowsze badania dotyczące roli receptorów imidazolinowych wykazały, że mogą one uczestniczyć w regulacji przewodzenia i odczuwania bólu [1].

Cel badań

Celem prowadzonych badań była ocena potencjalnego działania analgetycznego dwóch nowych ligandów receptorów I₂-imidazolinowych: AW-40 oraz AW-41, posiadających strukturę heteroaryloimidazolinową, w odniesieniu do pochodnej BU224, będącej ligandem wspomnianych receptorów o potwierdzonej aktywności przeciwbólowej [1].

Metodyka badań

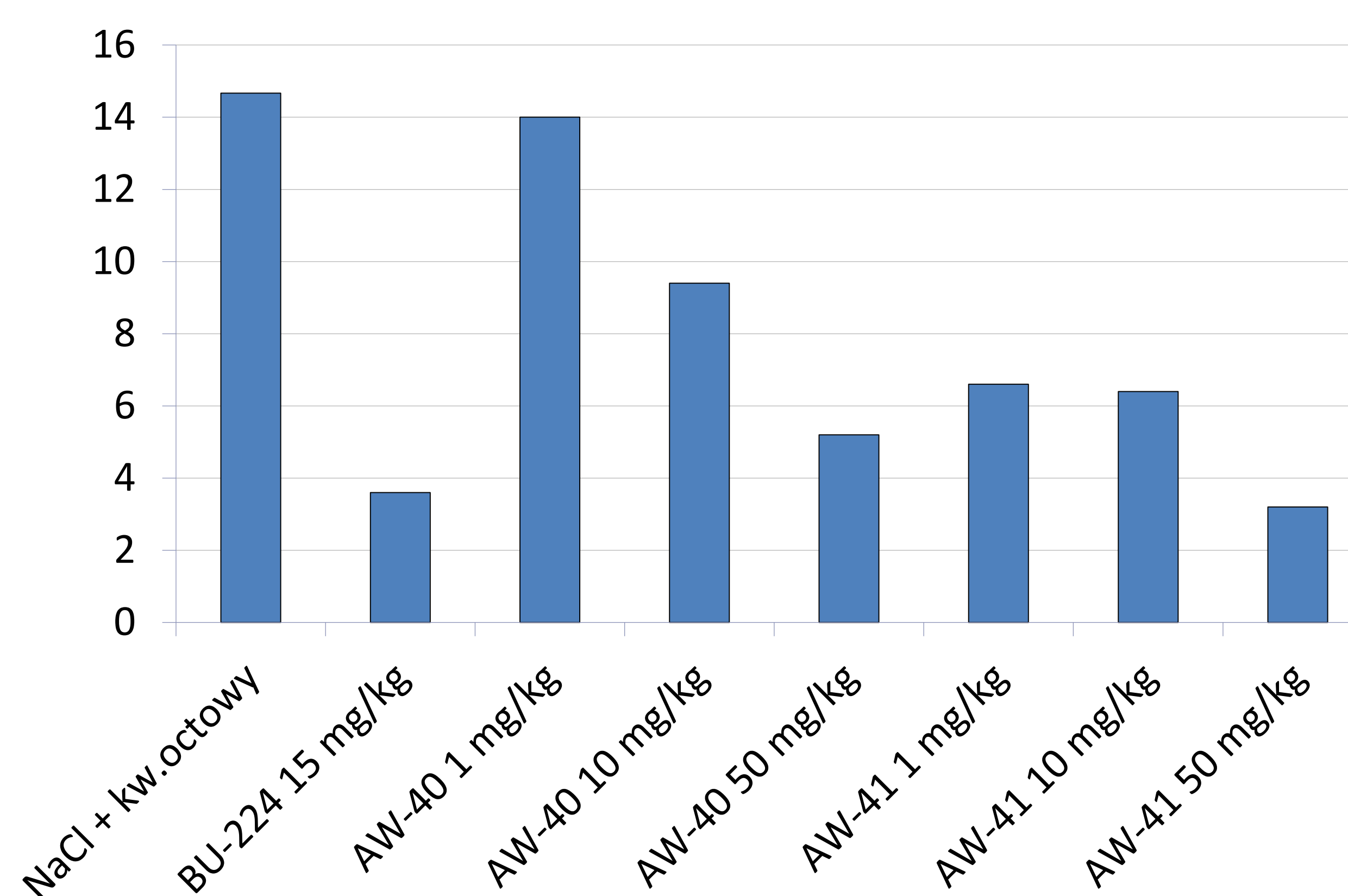
Badania przeprowadzone zostały na samcach myszy szczepu BALB/c. Do oceny aktywności przeciwbólowej wykorzystane zostały dwa testy: test przeciągania oraz test formalinowy.

Test przeciągania

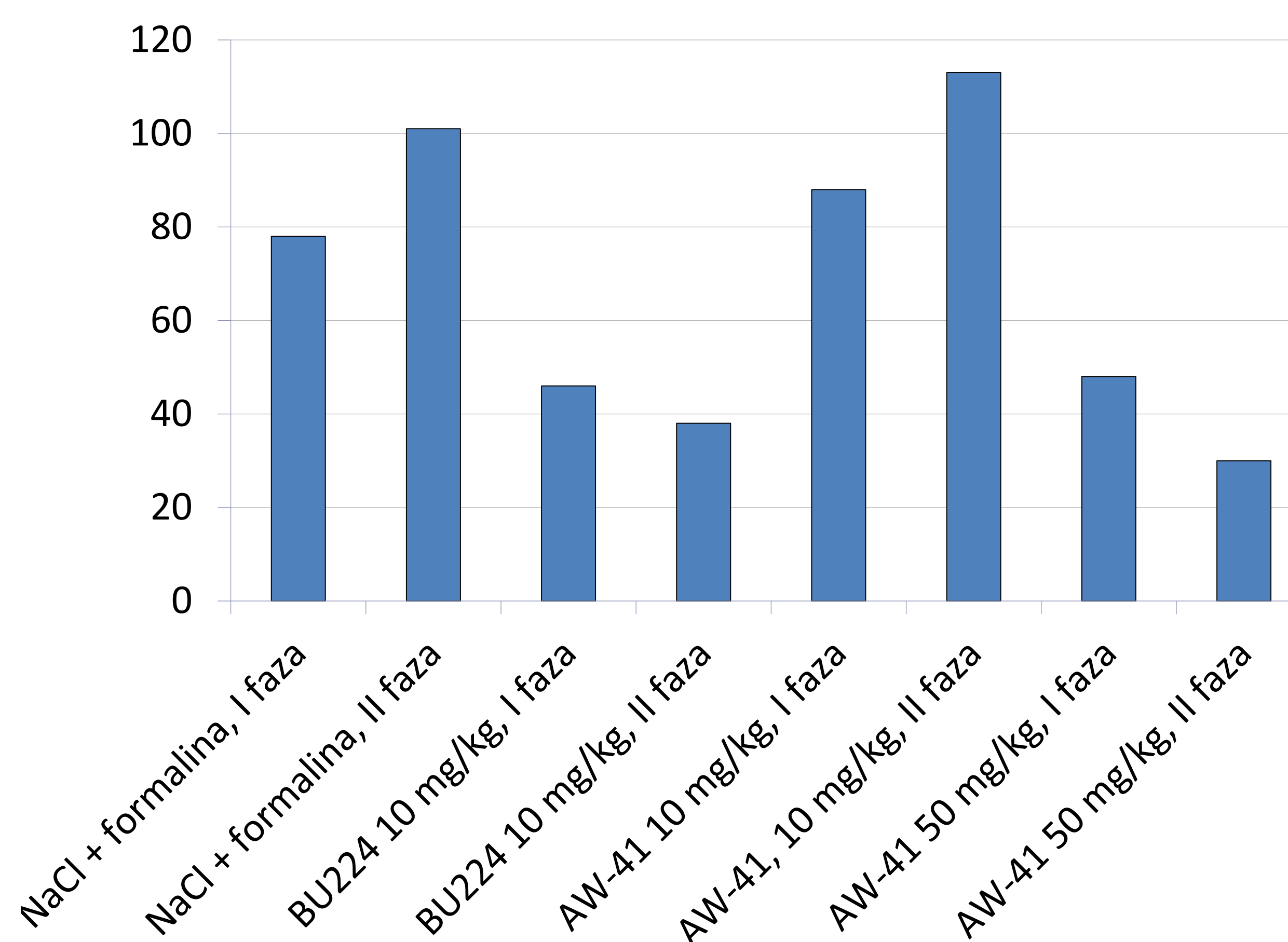
Test przeciągania polega na obserwacji charakterystycznych przeciągnięć myszy po dootrzewnowym podaniu 0,6% roztworu kwasu octowego. 30 min przed podaniem substancji drażniącej podawano dootrzewnowo roztwory AW-40 lub AW-41 w dawkach 1, 10 oraz 50 mg/kg. Jako kontrola pozytywna podany został roztwór BU224 w dawce 15 mg/kg. Po upływie 5 min od podania kwasu octowego, przez 15 min prowadzona była obserwacja zwierzęcia i notowana liczba przeciągnięć. Wyniki odnoszone były do kontroli negatywnej, gdzie zamiast badanego związku podawano roztwór 0,9% NaCl.

Test formalinowy

Test formalinowy polega na pomiarze czasu spędzonego przez mysz na lizaniu tylnej łapy, w której podeszwę podano podskórnym 0,02 ml 2,5% roztworu formaliny. Reakcja bólowa w tym modelu obejmuje dwie fazy - trwającą przez pierwsze 5 min po podaniu fazę związaną z bezpośrednim drażnieniem nocycceptorów, następnie rozwijającą się od ok. 15 minuty od podania faza, za którą odpowiedzialny jest rozwijający się stan zapalny. W teście tym przebadany został związek AW-41 w dawkach 10 oraz 50 mg/kg, a także BU224 w dawce 10 mg/kg.



Rys. 1. Wpływ BU224, AW-40 oraz AW-41 na średnią ilość przeciągnięć wywołanych podaniem 0,6% roztworu kwasu octowego.



Rys. 2. Wpływ BU224 oraz AW-41 na średni czas lizania tylnej łapy [s] po podaniu 2,5% roztworu formaliny.

Wnioski

Wykazano, że zarówno AW-40, jak i AW-41 mogą zahamować odpowiedź bólową w zastosowanych modelach bólu. Dla obu badanych związków zauważono zależność efektu od dawki. Przy interpretacji wyników należy jednak wziąć pod uwagę wysoką ich zmienność (dane nie zostały zaprezentowane), towarzyszącą przeprowadzonym doświadczeniom.

Piśmiennictwo:

1. Li J.; Imidazoline I₂ receptors: an update, Pharmacology and Therapeutics, 2017, 178, 48-56