LIGANDY RECEPTORA IMIDAZOLINOWEGO TYPU I_2 JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Damian Szczesny[1], Anna Bałachowska[1], Antoni Nasal[1]

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

Receptory I_2-imidazolinowe stanowią nieadrenergiczne miejsca wiązania ligandów, zidentyfikowane w różnych strukturach mózgu, a także w wielu tkankach i narządach obwodowych [1]. Ostatnie badania dowodzą istotnej roli ligandów tych receptorów, posiadających budowę imidazolinową, w modulacji odczuwania bólu. Związane jest to najprawdopodobniej z ich wpływem na aktywność enzymu monoaminooksydazy typu A (MAO A), co prowadzi do zmian stężenia takich neuroprzekaźników, zaangażowanych w przekazywanie bodźców nocyceptywnych, jak serotonina, noradrenalina czy dopamina [2]. Doświadczenia z wykorzystaniem różnych zwierzęcych modeli bólu wskazują na działanie analgetyczne takich związków, jak fenyzolina, 2-BFI, LSL60101 i BU224 [3].

Jednym z najnowszych ligandów receptorów I2-imidazolinowych jest CR4056 - 6-(1H-imidazol-1-ilo)-2-fenylochinazolina. Wyniki badań przedklinicznych potwierdziły skuteczność CR4056 w zwierzęcych modelach bólu neuropatycznego i zapalnego, a także w łagodzeniu hiperalgezji pooperacyjnej i bólu przewlekłego [4,5]. Pochodna ta znajduje się obecnie w II fazie badań klinicznych [6].

W trakcie prezentacji omówiona zostanie rola receptorów imidazolinowych typu I_2 w percepcji bólu, a także dokonany zostanie przegląd imidazolinowych ligandów tych receptorów, ze szczególnym uwzględnieniem CR4056, które mogłyby stanowić nową obiecującą grupę środków analgetycznych.

PIŚMIENNICTWO:

[1] P. Bousquet, A. Hudson, J. A. García-Sevilla, J. X. Li, “Imidazoline receptor system: the past, the present, and the future”, Pharmacological Reviews, 2020, 72, 50–79

[2] J. N. Siemian, K. Wang, Y. Zhang, J. X. Li, “Mechanisms of imidazoline I_2 receptor agonist-induced antinociception in rats: involvement of monoaminergic neurotransmission”, British Journal of Pharmacology, 2018, 175, 1519–1534

[3] J-X. LI , Y. ZHANG, „Imidazoline I2 receptors: target for new analgesics?”, European Journal of Pharmacology, 2011, 638, 49-56

[4] F. Ferrari, S. Fiorentino, L. Mennuni, P. Garofalo, O. Letari, S. Mandelli, A. Giordani, M. Lanza, G. Casseli, “Analgesic efficacy of CR4056, a novel imidazoline-2 receptor ligand, in rat models of inflammatory and neuropathic pain”, Journal of Pain Research, 2011, 4, 111–125

[5] E. Comi, M. Lanza, F. Ferrari, V. Mauri, G. Caselli, L. C. Rovati, “Efficacy of CR4056, a first-in-class imidazoline-2 analgesic drug, in comparison with naproxen in two rat models of osteoarthritis”, Journal of Pain Research, 2017, 10, 1033–1043

[6] L.C. Rovati, N. Brambilla, T. Blicharski, J. Connell, C. Vitalini, A. Bonazzi, G. Giacovelli, F. Girolami, M. D'amato, M., “Efficacy and safety of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial”, Osteoarthritis and Cartilage, 2020, 28, 22-30

kontakt: damian.szczesny@gumed.edu.pl