

Głównym celem projektu jest zbadanie wpływu polimorfizmów Arg16Gly i Gln27Glu receptora β 2-adrenergicznego (β 2-AR) na funkcjonalność receptora oraz jego oddziaływanie z cząsteczkami leków.

Receptor β 2-adrenergiczny należy do ważnej rodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkiem G (ang. *G-Protein Coupled Receptors*, GPCRs) i stanowi niezwykle ważny cel molekularny dla leków stosowanych w leczeniu niewydolności krążenia, astmy i zapobiegających przedwczesnym poronieniom. β 2-AR występuje w ok. osiemdziesięciu odmianach polimorficznych, różniących się typami reszt aminokwasowych. Zmiana genetyczna występująca z częstotliwością większą niż 1% nazywana jest polimorfizmem.

Badania kliniczne wykazują związek polimorficzności β 2-AR ze zwiększonym ryzykiem zachorowań na wiele przewlekłych schorzeń (np.: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze z współistniejącą otyłością, astmę) oraz ze zmienną odpowiedzią na beta-mimetyki i beta-blokery, zaostrzony przebieg choroby, jak również szybszy rozwój tolerancji na stosowany lek.

Problem wpływu polimorfizmu β 2-AR na ww. zjawiska, a w szczególności molekularnych różnic w oddziaływaniu typu β 2-AR-lek, β 2-AR-białko G oraz β -arestyna- β 2-AR występujących dla różnych polimorfów, nie został dotychczas wyjaśniony.

W ramach niniejszego projektu zamierzamy przeprowadzić kompleksowe badania eksperymentalne (*in vitro*, *in vivo*, immunologiczne, genetyczne, spektroskopowe) i teoretyczne (modelowanie molekularne) obejmujące dużą grupę funkcjonalnie różnych związków (agoniści, antagoniści, odwrotni agonisci) oddziałujących z wybranymi polimorfami receptora β 2-AR. Przy użyciu zwierzęcych modeli niewydolności, krążenia i ostrej niewydolności oddechowej zbadamy ok. 24 związków, pochodnych fenoterolu i ich stereoizomerów, pod kątem działania kardioprotekcyjnego. Nasze badania wykazały, że (*R,R*)-4-metoksynaftyl-fenoterol wykazuje działanie kardioprotekcyjne już przy dawce 10 nM. Przeprowadzając szeroko zakrojone badania interdyscyplinarne wyjaśnimy różnice w sposobach oddziaływania polimorfów β 2-AR typu Arg16Gly i Gln27Glu z funkcjonalnie różnymi ligandami β 2-AR. Zbadamy wpływ polimorfizmu na rozwój, przebieg niewydolności krążenia i niewydolności oddechowej u zebrafish jak również określimy różnice w poziomie cytokin zapalnych, ekspresji genów, lipidogramie oraz proteinogramie.

Z uwagi na kluczową rolę jaką pełni receptor β 2-adrenergiczny w fizjologii ludzkiego organizmu, oraz jako cel molekularny dla dużej grupy leków dostępnych na rynku farmaceutycznym, wpływ naukowy niniejszego projektu może być bardzo szeroki i obejmować nauki biologiczne, medyczne, farmaceutyczne oraz chemiczne. Ponadto, z punktu widzenia terapii celowanej, przeprowadzone przez nas badania pozwolą odpowiedzieć na pytanie, jak będą reagować na beta-mimetyki pacjenci mający odmienne genotypy β 2-AR.