

## **ARTUR ŚWIERCZEK**

*Badania farmakokinetyczno-farmakodynamiczne inhibitorów fosfodiesteraz – lizofiliny i związku GRMS-55 o właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących*

### **STRESZCZENIE**

Fosfodiesterazy (PDE) stanowią atrakcyjny cel terapeutyczny w chorobach zapalnych, w tym o podłożu autoimmunologicznym. Szczególnie inhibitory PDE4 oraz PDE7 są w ostatnich latach szeroko badane jako potencjalne leki w tej grupie schorzeń. Głównymi celami niniejszej pracy doktorskiej były ocena i porównanie aktywności farmakologicznej oraz właściwości farmakokinetycznych dwóch inhibitorów PDE: lizofiliny ((±)-LSF) i związku GRMS-55.

W tej pracy doktorskiej oceniono profil selektywności badanych związków względem różnych typów PDE oraz ich aktywność przeciwzapalną w testach *in vitro*. Zbadano farmakokinetykę obydwu związków u szczurów oraz wpływ eksperymentalnych modeli chorób zapalnych na farmakokinetykę (±)-LSF. Następnie oceniono skuteczność związków badanych w modelach autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AZW), endotoksemii oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Do analizy uzyskanych danych wykorzystano modelowanie farmakokinetyczne, farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) oraz PK/PD/progresji choroby, które umożliwiły ilościową analizę danych oraz porównanie aktywności badanych związków.

Badane związki wykazały korzystne z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania profile hamowania PDE. Wyniki symulacji wskazują, iż ciągły wlew dożylny LSF jest optymalnym sposobem podawania tego związku w badaniach klinicznych. Cykliczny AMP okazał się przydatnym markerem odpowiedzi farmakologicznej po podaniu związków hamujących PDE4. Związek GRMS-55 wykazał aktywność w mysim modelu AZW. (±)-LSF oraz GRMS-55 obniżały poziom TNF- $\alpha$  w osoczu szczurów z endotoksemią oraz wykazały aktywność w hamowaniu progresji RZS.

Obydwa związki badane wykazywały korzystne właściwości farmakokinetyczne oraz były skuteczne w modelach chorób autoimmunologicznych oraz endotoksemii, co stanowi punkt wyjścia do dalszego rozwoju tych związków jako potencjalnych leków. Opracowane w tej pracy modele farmakokinetyczne, PK/PD oraz PK/PD/progresji zapalenia stawów mogą być wykorzystywane w przyszłych pracach badawczych nad nowymi związkami o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym.

*Pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of phosphodiesterase inhibitors – lisofylline and GRMS-55 with anti-inflammatory and immunomodulatory properties*

**ABSTRACT**

Phosphodiesterases (PDE) constitute an attractive therapeutic target in inflammatory disorders, including autoimmune diseases. In particular, PDE4 and PDE7 inhibitors are in recent years widely studied as potential drugs in this group of conditions. The main aims of this doctoral dissertation were to evaluate and compare pharmacological activity and pharmacokinetic properties of two PDE inhibitors, namely lisofylline ((±)-LSF) and GRMS-55.

In this doctoral dissertation, selectivity profile of the studied compounds against different types of PDE and their anti-inflammatory activity in *in vitro* tests were assessed. Pharmacokinetics of both compounds in rats was studied and the influence of experimentally induced inflammatory disorders on pharmacokinetics of (±)-LSF was evaluated. Subsequently, the efficacy of the investigated compounds in animal models of autoimmune hepatitis (AIH), endotoxemia, and rheumatoid arthritis (RA) was evaluated. The data collected were analyzed using pharmacokinetic, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD), and PK/PD/disease progression modeling, which allowed for a quantitative data analysis and comparison of the activity of the studied compounds.

The studied compounds demonstrated favorable PDE inhibitory profiles from the efficacy and safety of use point of view. The results of the simulations indicate that a continuous intravenous infusion of LSF is an optimal dosing schedule of this compound in clinical trials. Cyclic AMP has been shown to be a useful marker of pharmacological response following administration of compounds inhibiting PDE4. GRMS-55 compound displayed activity in a murine model of AIH. (±)-LSF and GRMS-55 decreased levels of TNF- $\alpha$  in plasma of endotoxemic rats and inhibited RA progression in a rat model of this disease.

Both studied compounds exhibited favorable pharmacokinetic properties and were efficacious in the models of autoimmune disorders and endotoxemia, which is the starting point for a further development of these compounds as potential drugs. The pharmacokinetic, PK/PD and PK/PD/arthritis progression models developed in this work may be used in future studies on new compounds with immunomodulatory and anti-inflammatory activities.