

Nieindolowe i niesulfonowe ligandy receptora 5-HT₆ z grupy tymolowych pochodnych 1,3,5-triazyny jako starter w poszukiwaniu innowacyjnej terapii zaburzeń pamięci i nastroju.

Choroby o masowym zasięgu (tzw. choroby cywilizacyjne) stają się coraz większym problemem naszego społeczeństwa, ze względu na stale zwiększającą się częstość ich występowania, a także w wielu przypadkach brak dostępu do skutecznych terapii ich leczenia. Pośród tych chorób, znaczące miejsce zajmują zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak depresja, demencja czy też choroby Alzheimera i Parkinsona. Zaburzenia te spowodowane są nieprawidłowym funkcjonowaniem białek odpowiadających za przekazywanie sygnału w organizmie, głównie w obrębie mózgu. Białka te to m.in. receptory serotoninowe, składające się z 7 klas głównych (5-HT₁-5-HT₇). Pośród nich wyróżnić trzeba receptor 5-HT₆, który jako jeden z najpóźniej odkrytych członków tej grupy białek, pozostawia wiele wyzwań dla współczesnej nauki. Do tej pory potwierdzono jego istotne znaczenie w wyżej wymienionych chorobach cywilizacyjnych, stawiając receptor 5-HT₆ jako bardzo ważny cel badań w kwestii przyszłościowej ich terapii. Warto dodać, że spośród różnych związków chemicznych aktywujących bądź hamujących receptor 5-HT₆, żaden nie został jeszcze dopuszczony do sprzedaży jako lek, a większość nie zadała egzaminu w zawansowanych badaniach klinicznych. W związku z tym, tak ważne jest poszukiwanie nowych rodzin chemicznych związków o wysokim powinowactwie do receptora 5-HT₆, a w konsekwencji potencjalnych właściwościach przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych oraz poprawiających zdolności poznawcze, które mogłyby stanowić innowacyjny lek.

Nasze poprzednie badania doprowadziły do identyfikacji zupełnie nowej strukturalnie grupy chemicznej – triazyn, oddziałującej z receptorem 5-HT₆, oryginalnej na tle dominującej grupy połączeń indolu i grup sulfonowych, które są badane pod kątem takiej aktywności od 25 lat. Przeprowadzenie dogłębnej analizy zależności pomiędzy strukturą związków a ich aktywnością, wskazało nowe, bardzo obiecujące kierunki modyfikacji chemicznych, mogące przynieść pożądane właściwości farmakologiczne. Zatem celem niniejszego projektu jest zaprojektowanie, synteza chemiczna oraz ocena właściwości farmakologicznych *in vitro* oraz *in vivo* potencjalnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT₆ pośród tymolowych pochodnych triazyny. W pierwszej kolejności, zostaną zastosowane techniki modelowania molekularnego w celu wyboru nowych, oryginalnych połączeń chemicznych oraz wstępnej wirtualnej oceny ich zdolności do wiązania receptora 5-HT₆ oraz tzw. „zdolności do bycia lekiem”. Następnie zaprojektowane związki chemiczne, zostaną otrzymane na drodze kilkuetapowej syntezy organicznej z wykorzystaniem innowacyjnych podejść. Planowane jest otrzymanie m.in. pochodnych zawierających atom selenu w strukturze. Byłyby to pierwsze selenoligandy receptora 5-HT₆ na świecie, co jest szczególnie ciekawe ze względu na potwierdzoną neuroprotekcyjną rolę tego pierwiastka oraz jego potencjału w terapii chorób neurodegeneracyjnych. Związki o najbardziej obiecujących właściwościach zostaną przebadane z użyciem modeli zwierzęcych w celu potwierdzenia ich działania przeciwdepresyjnego, przeciwłękowego i poprawiającego zdolności poznawcze, a także w celu oceny ich profilu właściwości farmakokinetycznych (ADME – administracja, dystrybucja, metabolizm i wydalanie /ang. excretion/). Tak szeroko zaprojektowane badania pozwolą na wybór związku (związków) o najciekawszej aktywności oraz najwyższym profilu bezpieczeństwa, co przybliży znacząco możliwość rozpoczęcia badań z udziałem ludzi. Otrzymane wyniki pogłębią aktualną wiedzę na temat ligandów receptora 5-HT₆, ich molekularnego mechanizmu, a przede wszystkim ich znaczenia w przyszłościowych terapiach coraz częściej występujących chorób cywilizacyjnych. Wierzymy, że nasze badania z pewnością przyczynią się do odkrycia innowacyjnego leku, który trafi na rynek farmaceutyczny, poprawiając jakość życia osobom dotkniętym demencją, chorobą Alzheimera czy depresją.