

Celem projektu jest opracowanie nowych związków chemicznych, dzięki którym możliwe będą badania nad rozwojem nowych kierunków farmakoterapii niezwykle istotnych schorzeń neuropsychiatrycznych, szczególnie schizofrenii.

Nowatorską cechą tych związków ma być zdolność do ‘inteligentnego’ pobudzania równocześnie dwóch typów receptorów - serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> i dopaminowych D<sub>2</sub>. Zwykle, związki pobudzając dany receptor wywołują efekty, na których nam zależy (terapeutyczne) i takie których nie chcemy (niepożądane). Związki działające inteligentnie, inaczej ‘biased’ agoniści pobudzają receptory w sposób selektywny funkcjonalnie – aktywując tylko wybrane mechanizmy, dzięki czemu możliwe jest wywołanie efektów terapeutycznych bez działań niepożądanych. Daje to zupełnie nowe możliwości zwiększenia skuteczności i poprawy bezpieczeństwa terapii.

W niniejszym projekcie, po raz pierwszy zostanie wykorzystana synergia selektywności funkcjonalnej wobec dwóch receptorów o dużym potencjale w przeciwdziałaniu objawom schizofrenii, czyli receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i D<sub>2</sub>. Szczególny nacisk kładziony jest na aktywność tych związków wobec tzw. objawów negatywnych i poznawczych schizofrenii, które obejmują m. in. anhedonię, asocjalność, czy zaburzenia pamięci operacyjnej, a które są bardzo słabo kontrolowane przez dostępne leki. Stanowi to ogromny problem medyczny i społeczny, uzasadniając dalsze badania nad skuteczniejszymi rozwiązaniami terapeutycznymi.

Aby zrealizować cele postawione w projekcie, konieczne są multidyscyplinarne badania obejmujące:

- projektowanie nowych cząsteczek biologicznie aktywnych, przy udziale metod modelowania komputerowego,
- syntezę chemiczną zaprojektowanych związków, z przeznaczeniem do badań farmakologicznych, określających ich właściwości,
- badania farmakologiczne *in vitro* (z udziałem m.in. linii komórkowych), w których potwierdzony zostanie założony profil farmakologiczny, obejmujący dualną selektywność funkcjonalną,
- badania farmakologiczne *in vivo* (z udziałem zaawansowanych modeli zwierzęcych), w których zbadane zostaną potencjalne właściwości terapeutyczne związków o nowym profilu farmakologicznym (ang. *dual biased agonists*).

Zaplanowane w projekcie badania pozwolą na otrzymanie pierwszej grupy związków o nieznanym dotąd profilu aktywności farmakologicznej – dualnych ‘biased’ agonistów receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i D<sub>2</sub>. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, takie związki mogą doprowadzić do odkrycia nowej, skutecznej i bezpiecznej terapii schizofrenii.