

Receptory serotoninowe to rodzaj białek rozmieszczonych w mózgu i innych regionach Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN), których zadaniem jest przekazywanie sygnałów dla zapewnienia prawidłowego funkcjonowania organizmu. Receptory 5-HT₆ są jednym z najpóźniej odkrytych podtypów receptorów serotoninowych, których działanie ma wpływ na odczucia i zachowanie człowieka i ssaków, m.in. na rozpoznawanie, nastrój, odczuwanie lęku czy zwiększenie masy ciała. Znacznie mniejsze od białek czeczek zwińzków chemicznych o specjalnej budowie, tzw. ligandy, mają zdolność wybiórczego regulowania pracy odpowiednich białek, w tym również receptorów 5-HT₆. W ten sposób praca białek receptorowych może być aktywowana przez jego oddziaływanie z ligandem zwanym agonistą lub hamowana przez antagonistę.

Prowadzone badania kliniczne i przedkliniczne z udziałem zwierząt i ludzi potwierdziły skuteczność ligandów receptorów 5-HT₆ w leczeniu chorób i nieprawidłowości, które ze względu na narastającą liczbę przypadków we współczesnym społeczeństwie zaliczamy do chorób cywilizacyjnych. Wymienić tu należy choroby Alzheimera, stany lękowe, depresję, schizofrenię oraz otyłość. Liczba znalezionych dotychczas skutecznych terapeutycznie ligandów 5HT₆ jest niewystarczająca i nadal nie jest jeszcze dostępnym na rynku farmaceutycznym. Stąd poszukiwanie dalszych ligandów w nowych grupach zwińzków chemicznych jest ogromnym wyzwaniem dla współczesnych nauk farmaceutycznych.

Stawiając czoła temu wyzwaniu projekt zakłada prowadzenie poszukiwań takich ligandów w nowej grupie zwińzków chemicznych zwanych triazynami, w której to grupie znaleziono kilka przedstawicieli wykazujących istotne oddziaływanie z receptorem 5-HT₆ w testach in vitro. Poszukiwania nowych ligandów będą prowadzone w sposób racjonalny z wykorzystaniem narzędzi komputerowych, które umożliwiają wirtualne projektowanie struktur różnorodnych czeczek zwińzku chemicznego, modelowanie ich oddziaływania z wirtualną strukturą receptora 5-HT₆, a przez to wybór tylko tych struktur, które są zdolne oddziaływać (wizualnie) z receptorem.

W grupie typowanych struktur zostanie także przeprowadzona komputerowa analiza ich właściwości, które warunkują zdolność „bycia lekiem”, takich jak: trwałość, zdolność dystrybucji w organizmie czy zdolność przekraczania barier biologicznych w celu dotarcia do mózgu, aby dalej oddziaływać z receptorami. Ponadto ocenie poddane zostaną potencjalne efekty toksyczne. W ten sposób spośród tysięcy możliwych czeczek chemicznych zawierających fragment triazyny, zostanie wybranych kilkadziesiąt z oszacowanymi najlepszymi właściwościami, które następnie zostaną otrzymane na drodze syntezy chemicznej.

Czyste zesyntetyzowane połączenia zostaną przebadane w testach in vitro z wykorzystaniem znakowanych trytem ligandów w celu oceny ich oddziaływania (powinowactwa) z receptorem 5-HT₆ oraz innymi receptorami (serotoninowymi, adrenergicznymi i dopaminowymi), które również występują w OUN i mogą konkurować w oddziaływaniu z tym samym ligandem.

Ocena powinowactwa, a także selektywności w odniesieniu do konkurencyjnych receptorów, pozwoli wyłonić grupę kilkunastu ligandów silnie i selektywnie działających na receptor 5-HT₆, które w dalszym etapie zostaną przebadane in vivo na zwierzętach laboratoryjnych. Badania te obejmą ocenę wpływu zwińzków na zdolności poznawcze, działanie przeciwdepresyjne, i przeciwlękowe. Dla najaktywniejszych zwińzków wykonane zostaną również testy metaboliczne oceniające wpływ na zachowanie żywieniowe, przydatne w zwalczaniu otyłości.

Wyłonione w testach in vivo aktywne zwińzki chemiczne będą punktem startowym dla szerszych badań farmakologicznych z perspektywą znalezienia nowego leku. Proponowane prace projektowe wniosły, zatem, istotny wkład w poszukiwanie skutecznych terapii w walce ze współczesnymi chorobami cywilizacyjnymi takimi jak demencja, depresja czy otyłość.