

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Cel projektu

Badania naukowe prowadzone w Zakładzie Chemii Leków Wydziału Farmaceutycznego UJ CM koncentrują się na poszukiwaniu nowych substancji biologicznie aktywnych, które działają na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Celem niniejszego projektu jest otrzymanie serii nowych związków, które poprzez jednoczesne hamowanie fosfodiesterazy 10A (PDE 10A) oraz interakcję z wybranymi receptorami serotonergicznymi 5-HT_{1A}/5-HT₇ i dopaminergicznymi D₂, mogą korzystnie wpłynąć na poprawę funkcji poznawczych w przebiegu terapii depresji, stanów lękowych oraz schizofrenii.

Opis realizowanych badań

Zadaniem badań w zakresie chemii leków jest w pierwszym etapie zaprojektowanie struktury rokującej odpowiedni kierunek działania farmakologicznego. W procesie tym zastosowano metodę wspomagania komputerowego polegającego na analizie oddziaływań ligand-receptor z uwzględnieniem szczególnej roli aktywnego liganda w kształtowaniu miejsca wiążącego w receptorze. Zaprojektowane związki będą następnie otrzymane w wyniku wieloetapowych syntez. Uzyskane w ten sposób nowe substancje zostaną zbadane odpowiednio dobranymi metodami, w celu potwierdzenia struktury związków. Wykorzystuje się do tego celu m.in. zaawansowane techniki magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), spektrometrii masowej (MS) oraz liczne metody fizykochemicznej oceny właściwości próbek, w zakresie ich rozpuszczalności w wodzie i lipidach czy dysocjacji kwasowo-zasadowej. Kolejnym etapem jest synteza tak zaprojektowanych związków z przeznaczeniem do wstępnych, przesiewowych testów, wykonywanych metodami *in vitro*, w oparciu o hodowle komórkowe czy fragmenty tkanek, zawierające np. odpowiednio spreparowane receptory. Wyselekcjonowane na podstawie wyników badań *in vitro* nowe, aktywne związki chemiczne, poddaje się testom *in vivo* w odpowiednio dobranych modelach z zastosowaniem zwierząt doświadczalnych. Określenie powinowactwa receptorowego oraz zastosowane testy na zwierzętach, wskazujące na profil działania farmakologicznego nowych substancji, pozwalają na sformułowanie sugestii dotyczących ich działania terapeutycznego w odpowiednich schorzeniach.

Powody podjęcia tematyki badawczej projektu

Dzięki postępom w naukach medycznych wydłuża się długość życia każdego z nas. Niestety nie towarzyszy temu poprawa jakości życia. Popularne powiedzenie „starość się Panu Bogu nie udała” oddaje istotę sprawy. Niekorzystne zmiany w wyglądzie fizycznym i spadek sił witalnych powodują złe samopoczucie. Dodatkowo zmiany te dotyczą także mózgu, co może powodować zaburzenia, objawiające się stanami lękowymi lub depresyjnymi. Co więcej, w przebiegu wielu chorób związanych z wiekiem stany lękowe lub depresyjne są schorzeniami towarzyszącymi. Nie należy również zapominać, iż długość życia osób przewlekle leczonych z powodu zaburzeń psychiatrycznych (lęki, depresje, psychozy), również ulega wydłużeniu. Z drugiej strony dla większości z nas najbardziej charakterystycznym objawem starości jest „zapominanie”. Problemy z pamięcią (zapominanie imion osób z rodziny, zaplanowanych zadań), z orientacją (gdzie są moje okulary?) a także brak właściwej oceny sytuacji życia codziennego są wynikiem postępującej z wiekiem demencji ale także mogą się nasilać w wyniku towarzyszących zaburzeń psychiatrycznych.

Generalnie, działanie każdego leku jest najczęściej wynikiem połączenia jego cząsteczki z właściwym dla niej „miejscem” w organizmie, zwanym receptorem. Receptor, jako struktura białkowo-lipidowa, wykazuje zdolność do wiązania się z substancją biologicznie aktywną. Układ ten porównuje się często do tradycyjnego zamka i klucza. „Zamek” może być otwierany przez pasujący do niego „klucz”, jakim jest substancja biologicznie aktywna, a jeśli zyska ona zastosowanie lecznicze, staje się lekiem. Budowa chemiczna leków jest najczęściej odwzorowaniem elementów cząsteczek endogennych. Leki łącząc się z receptorem, w konsekwencji pobudzają lub hamują odpowiednie reakcje biochemiczne w komórkach organizmów żywych. Efektem tych procesów są zmiany funkcjonowania organizmu, które mogą być wykorzystane przy zaburzeniach jego funkcji prowadząc do „naprawy” niewłaściwie funkcjonujących komórek. W omawianym projekcie postanowiono w celu uzyskania działania terapeutycznego, w strukturze związków biologicznie aktywnych, połączyć elementy „klucza” receptorowego i enzymatycznego. W literaturze naukowej strategia ta nazywa się projektowaniem ligandów wielofunkcyjnych (Designed Multiple Ligands, DMLs).

Podejmowany temat badawczy dotyczący poszukiwania wielofunkcyjnych ligandów, które mogą poprawiać zaburzenia poznawcze w przebiegu depresji, lęku lub schizofrenii, w oparciu o mechanizmy zależne i nie zależne od receptorów stanowi mało poznany kierunek badawczy. Zaprojektowane związki stanowią naukowo oryginalne, nowe „narzędzia farmakologiczne”, które być może pozwolą na lepsze zrozumienie patomechanizmów procesów neurologicznych, związanych z poznaniem i regulacją nastroju.

Celem badań jest poszukiwanie nowych leków, o właściwościach korzystniejszych niż dotychczas stosowane, głównie w zakresie poprawy funkcji poznawczych w przebiegu terapii depresji, stanów lękowych oraz schizofrenii.