

## STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE PROJEKTU

Receptory 5-hydroksytryptaminy (5-HT<sub>6</sub>R) są rodzajem białek umieszczonych w mózgu oraz pozostałych rejonach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ich głównym zadaniem jest transmisja sygnałów, która pomaga w zachowaniu homeostazy organizmu. Receptory 5-HT<sub>6</sub>R zostały praktycznie najpóźniej odkryte, bo w 1993 przez trzy odrębne zespoły naukowców spośród różnych podtypów owych receptorów. Ich działanie ma przełożenie na zachowanie ludzi oraz innych ssaków, czyli postrzeganie, zmienność nastroju, niepokój oraz wzrost wagi. Testy na ludziach i zwierzętach w formie klinicznej i przedklinicznej dowodzą wysokiej skuteczności 5-HT<sub>6</sub>R w kuracji chorób cywilizacyjnych takich jak choroba Parkinsona, otyłość i choroby psychiczne. W niniejszej pracy planuje się przebadanie 8 związków chemicznych, które mogą stać się potencjalnymi lekami ze względu na swoje oddziaływanie na receptor 5-HT<sub>6</sub>. Zaplanowane badania obejmują określenie parametrów ADME-Tox związków, czyli parametrów określających losy związku w organizmie od podania, czyli wchłanianie, dystrybucję, metabolizm, eliminację oraz potencjalną toksyczność.

W pierwszych etapach opracowywania nowych leków parametry ADME-Tox są bardzo często badane metodami *in vitro* w celu zaoszczędzenia czasu poprzez wykorzystanie wysokowydajnych badań przesiewowych, co również wiąże się z redukcją kosztów. Metody alternatywne mają na celu w myśl zasady 3R W. Russela i R. Burcha ograniczyć ilość zwierząt (Reduction), zastępować je (Replacement) i udoskonalać metody (Refinement). Na rozwój tej dziedziny wpłynęła także litera prawa, czyli Dyrektywa Unii Europejskiej w sprawie: „**ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych**”.

Do niniejszego projektu wybrano metody *in vitro*, które odzwierciedlają warunki *in vivo* w organizmie człowieka, oparte na hodowlach komórkowych, sztucznych błonach biologicznych oraz testach enzymatycznych. Absorpcja oraz przenikalność związków będzie wyznaczana metodą PAMPA. Metoda ta polega na wykorzystaniu sztucznych membran imitujących błony biologiczne. Kolejnym aspektem będzie powinowactwo badanych związków do białka transportowego glikoproteiny-P, wpływającego na wchłanianie leku w jelicie. Zdolność do jego inhibicji będzie szacowana przy zastosowaniu testów enzymatycznych. W dalszej części pracy będzie testowane powinowactwo do białek osocza oraz stabilność metaboliczna, czyli parametry niezbędne do oceny dystrybucji i eliminacji potencjalnego leku z organizmu. Zaplanowano również szereg badań dotyczących profilu bezpieczeństwa, w tym badań mających na celu określenie potencjalnych interakcji międzylekowych, wpływu toksycznego na komórki ludzkie, w tym komórki wątrobowe, wpływu toksycznego na pracę serca oraz oszacowanie mutagenności związków.

Proponowane eksperymenty mogą wnieść, zatem, istotny wkład w poszukiwanie skutecznych terapii w walce ze współczesnymi chorobami cywilizacyjnymi takimi jak depresja, demencja, czy otyłość. Dostarczą również wiedzy by wyselekcjonować z grupy obiecujących z medycznego punktu widzenia związków najlepszych kandydatów na leki. Przede wszystkim jednak realizacja niniejszego projektu umożliwi wypracowanie narzędzi w poszukiwaniu nowych środków leczniczych w postaci szybkich i wysokowydajnych testów, *in vitro*. Uzyskane wyniki będą opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, propagowane na konferencjach krajowych i międzynarodowych oraz będą włączone do pracy doktorskiej.