

W ramach planowanego projektu zostanie zbadany wpływ tzw. „wiązań halogenowych” na działanie związków chemicznych (tzw. ligandów) stosowanych w leczeniu depresji.

Celem biologicznym (pod pojęciem celu biologicznego rozumie się np. wybrany enzym lub receptor w organizmie człowieka) z jakim oddziałują wspomniane związki chemiczne jest transporter serotoniny, obecny w naszym układzie nerwowym, którego funkcja w komórkach polega na regulowaniu przekazywania sygnałów pomiędzy nerwami poprzez wychwytywanie serotoniny – jednego z kluczowych związków przekazujących sygnały nerwowe w mózgu. Serotonina poprzez swoje receptory reguluje takie funkcje organizmu jak: sen, nastrój, aktywność seksualna czy pamięć.

W momencie emisji serotoniny zostają pobudzone specyficzne cząsteczki zwane receptorami serotoninowymi, które powodują przekazywanie impulsów nerwowych. Po przekazaniu sygnału serotonina powinna zostać jak najszybciej usunięta aby uniknąć zbyt dużego pobudzenia szlaków nerwowych, które to zadanie jest wykonywane przez transporter serotoniny (zwany SERT od angielskiego „*serotonin transporter*”). Od momentu odkrycia w latach 50 XX w. pierwszych leków antydepresyjnych, uznaje się, że nieprawidłowości w przekazywaniu sygnałów przez serotoninę są odpowiedzialne za zaburzenia nastroju takie jak np. depresja. W związku z tym, poszukiwanie nowych leków antydepresyjnych prowadzono skupiając się na związkach chemicznych oddziałujących na receptory serotoninowe lub modulujących poziom serotoniny w mózgu. Najważniejsze związki z tej grupy można zaliczyć do tzw. inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*serotonin reuptake inhibitor* – SRI). Pierwsza wymieniona grupa działa poprzez hamowanie rozkładu serotoniny w mózgu, natomiast druga blokuje SERT, obie powodują podniesienie poziomu serotoniny w mózgu. Inhibitory SERT zdobyły jak dotąd największe uznanie, a szczególnie tzw. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), które są także obecnie najszerzej stosowaną klasą leków antydepresyjnych (np. fluoksetyna – Prozac, czy sertralina – Zoloft). Pomimo ich sukcesu, nie pozostają one bez wad. Wykazano, że posiadają one ograniczoną skuteczność i długi czas (3-4 tygodni) od momentu rozpoczęcia leczenia do pojawienia się efektów terapeutycznych. Stosowaniu SSRI towarzyszą też liczne efekty uboczne takie jak: bezsenność, zaburzenia funkcji seksualnych, nudności, niebezpieczne interakcje z innymi lekami (np. Aspiryna) oraz myśli samobójcze. Aby tego wyeliminować część efektów ubocznych i przyspieszyć pojawienie się efektów antydepresyjnych podaje się, równocześnie z SSRI, inne leki bezpośrednio oddziałujące na receptory serotoninowe. Niestety, powoduje to często nasilenie się efektów ubocznych oraz możliwość niebezpiecznych interakcji pomiędzy lekami. Z tego powodu w dalszym ciągu prowadzi się poszukiwania nowych leków. Duże nadzieje wiąże się z tzw. **polifarmakologicznymi** związkami, które wykazują aktywność wobec kilku wybranych celów biologicznych i charakteryzują się mniejszą częstością występowania efektów ubocznych. Jednakże mechanizmy rządzące oddziaływaniem leków z receptorami są jeszcze słabo poznane. Poznanie ich umożliwi poszukiwanie nowych, lepszych leków.

Zadaniem niniejszego projektu jest zbadanie roli jaką odgrywają „wiązania halogenowe” w oddziaływaniu ligandów z SERT. Fakt, że pięć z sześciu obecnie zaakceptowanych przez FDA SSRI posiada w swojej strukturze atomy halogenów nasuwa podejrzenie, że odgrywają one istotną rolę w oddziaływaniu tych związków z miejscem wiążącym SERT, co zostało potwierdzone badaniami.

Badania przeprowadzone w projekcie zostaną w pierwszej kolejności oparte na syntezie pochodnych obecnie stosowanych SSRI, które zostaną wzbogacone o cięższe atomy halogenów (chlor, brom, jod). Otrzymane pochodne wraz ze związkami wyjściowymi zostaną wykorzystane, z zastosowaniem nowoczesnych hybrydowych metod modelowania molekularnego łączących mechanikę kwantową i mechanikę molekularną oraz metod krystalograficznych, do weryfikacji postawionej hipotezy o roli oddziaływań halogenowych w tworzeniu się kompleksu ligand – SERT. Zastosowana metodologia powinna stworzyć model oddziaływań, który będzie mógł być wykorzystany do projektowania nowych, bardziej skutecznych i bezpieczniejszych leków. W następnej kolejności zostaną podjęte działania zmierzające do stworzenia polifarmakologicznej cząsteczki, wykorzystującej m.in. wiązania halogenowe, aktywnej wobec SERT oraz receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇, które zostały niedawno rozpoznane jako obiecujące cele biologiczne dla nowych leków przeciwdepresyjnych. **Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą żaden ośrodek naukowy nie opisywał jak dotąd uzyskania substancji równocześnie oddziałującej na te cele biologiczne.**