

Cel projektu

W postępie badań nad funkcją ośrodkowego układu nerwowego (OUN) bardzo dużą rolę odgrywa dostępność odpowiednich tzw. związków narzędziowych, które selektywnie oddziałując z danym typem receptora znajdującego się w OUN umożliwiają wyjaśnienie jego funkcji fizjologicznych oraz zaangażowanie w rozwój procesów patologicznych.

Głównym celem projektu jest otrzymanie grupy pochodnych 3-(1-alkilo-1*H*-imidazol-5-ilo)-1*H*-indoli jako specyficznych agonistów (tj. związków aktywujących) receptora serotoninowego typu 5-HT₇, które ze względu na wysoką aktywność i selektywność oddziaływania z receptorem oraz korzystne parametry farmakokinetyczne, mogą spełnić kryteria wysokiej jakości związków narzędziowych do badania roli receptora 5-HT₇ w OUN. Ze względu na niską zasadowość badanych związków, która jest unikalną cechą w grupie agonistów receptorów aminergicznych GPCR (do których należą receptory 5-HT₇) istotą prowadzonych prac będzie wyjaśnienie mechanizmu bezpośredniego wiązania ligandów w odpowiednim miejscu receptora.

Opis realizowanych badań

Otrzymanie nowych związków, pozwoli na szczegółową analizę zależności pomiędzy strukturą chemiczną a aktywnością, a badania z zastosowaniem modyfikowanych genetycznie receptorów 5-HT₇ (przeprowadzone we współpracy z zespołem prof. Levy'ego (Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Norway) przyczynią się do wyjaśnienia mechanizmu ich działania. W badaniach biochemicznych wyznaczona zostanie aktywność nowych związków do receptora 5-HT₇ i ich selektywność oddziaływania wobec innych typów receptorów. Eksperymenty elektrofizjologiczne określą wywoływane przez badane związki efekty występujące po aktywacji receptora, a badania z zastosowaniem zwierzęcych modeli depresji, lęku oraz funkcji poznawczych, pozwolą na wyjaśnienie roli receptora 5-HT₇ w wybranych procesach chorobowych.

Powody podjęcia danej tematyki badawczej

Podstawę badań stanowi niedawne odkrycie związków o niskiej zasadowości, charakteryzujących się wysokim powinowactwem do receptora 5-HT₇, dokonane w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN. Związki te, prawdopodobnie ze względu odmienny sposób oddziaływania (w stosunku do przyjętego za wymagany dla aktywacji receptora) wykazują bezprecedensowy profil selektywności. Najbardziej aktywna pochodna w opublikowanej serii, związek AGH-107, pod względem wysokości powinowactwa, selektywności oddziaływania i skuteczności aktywacji receptora 5-HT₇, niemal dorównuje dwóm, uznawanym za selektywne, związkom narzędziowym (AS-19, LP-211) przy czym wykazując znacznie lepsze parametry stabilności metabolicznej i przenikania bariery krew-mózg, jak też rozpuszczalności w wodzie, może być lepszym kandydatem do badań farmakologicznych. Przeprowadzone badania wyprzedzające wskazują, że otrzymanie nowych związków, analogów AGH-107 pozwoli na znalezienie nowych, nawet aktywniejszych od wykorzystywanych obecnie jako związki narzędziowe, agonistów receptora 5-HT₇.