

Układ endokannabinoidowy (ECS) jest jednym z najważniejszych systemów w ludzkim organizmie. Bierze udział w szerokim zakresie funkcji fizjologicznych, w tym w regulacji apetytu, metabolizmie tłuszczu, regulacji nastroju, kontroli bólu, funkcjach kognitywnych, stanie zapalnym i podziale komórek. **Ten projekt skupia się na receptorach kannabinoidowych (CBR) typu 1 (CB1) i 2 (CB2) – najważniejszych białkach w ECS. Są one celem związków chemicznych występujących zarówno w ludzkim organizmie, jak i w roślinach.** Z uwagi na liczne procesy fizjologiczne, w których bierze udział ECS, receptory CB1/2 są obiecującymi celami terapeutycznymi. Istotnie, ligandy CBR są stosowane lub badane pod kątem zastosowania w terapii bólu, drgawek, otyłości, zaburzeń psychicznych, chorób neurodegeneracyjnych i wielu innych schorzeń. Prace nad tymi kluczowymi celami molekularnymi były utrudnione z powodu nieznaności ich struktur. Dziś rozpoczyna się nowa era w badaniach nad CBR, dzięki niedawno rozwiązanej strukturze CB1 i CB2 i technikom obliczeniowym pozwalającym na analizę biofizycznych aspektów niewidocznych w tradycyjnym badaniu eksperymentalnym. Stwarza to doskonałą okazję do rozwijania nowych substancji leczniczych działających poprzez ECS, szukania nowych ligandów CBR oraz do pozyskania informacji na temat farmakologii tego systemu. Odkrycia poczynione w trakcie tego projektu mogą przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów i potencjalnie także do rewolucji w terapii bólu.

Wiele substancji leczniczych posiada złożony mechanizm działania i oddziałuje z licznymi celami molekularnymi. Na przykład, paracetamol był pierwotnie uważany za inhibitor cyklooksygenazy 3 (COX-3), lecz dziś wiemy, że oddziałuje także na inne cele molekularne, w tym receptor CB1. Może istnieją też inne substancje lecznicze tworzące terapeutycznie ważne oddziaływanie z CBR, o których jeszcze nie wiemy?

Ostatnio *Cannabis sativa* przechodzi renesans, wykazując znaczący wzrost w jej wykorzystaniu w medycynie. Niestety, jej właściwości terapeutyczne nie są idealne. Mimo to, stanowi ona cenną alternatywę dla niektórych leków. Dlatego byłoby ważnym odkryciem, gdybyśmy znaleźli kannabinoidy w innych roślinach, o potencjalnie lepszym profilu farmakologicznym.

Substancje działające na CB1 mogą wykazywać poważne psychiatryczne i kognitywne działania niepożądane. Mimo to, CB1 jest bardzo obiecującym celem w leczeniu wielu chorób. Dlatego wciąż istnieje zapotrzebowanie na nowe związki wpływające na przekaźnictwo endokannabinoidowe. Dwie główne drogi uniknięcia powyższych działań niepożądanych to projektowanie ligandów działających na CB1 poza ośrodkowym układem nerwowym (peryferyjne) i allosterycznych modulatorów CB1. Ostatnio proponowane są także allosteryczne modulatory CB2.

Ten projekt poświęcony jest znalezieniu nowych ligandów CB1 i CB2 spośród substancji leczniczych, ich metabolitów i związków pochodzenia roślinnego. Ponad to, planujemy znalezienie peryferyjnych ligandów CB1 i allosterycznych modulatorów CB1/2. Dzięki znanym strukturze CBR możliwe jest zastosowanie metod farmakoinformatycznych, by przebadać wiele związków w stosunkowo krótkim czasie. W celu znalezienia nowych ligandów CBR zaproponowaliśmy wykorzystanie szerokiego wachlarza zaawansowanych metod obliczeniowych. Pierwszy krok tego projektu to przewidywanie sposobów wiązania i powinowactwa badanych związków do miejsc wiążących CBR, wykorzystując metody oparte na dokowaniu. Następna część zakłada sprawdzenie powinowactwa wybranych, potencjalnych ligandów do CBR przy użyciu zaawansowanych metod numerycznych i modeli CBR umieszczonych w realistycznym odwzorowaniu błony komórkowej. Pozwoli to także na dokładniejsze przyjrzenie się oddziaływaniom CBR-ligand i uniknięciu wyników fałszywie dodatnich. Następnie badanie *in vitro* w rozstrzygający sposób pokaże, czy wybrane związki są silnymi ligandami CBR. Wykorzystując informacje z *in vitro*, udoskonalimy nasze protokoły obliczeniowe i powtórzymy wybrane symulacje. Jako ostatnią przeprowadzimy drugą turę badań *in vitro*, pokazując powinowactwo wybranych związków oraz czy są agonistami albo antagonistami.

Znalezienie oddziaływań substancji leczniczych i ich metabolitów z CBR może pozwolić na przypisanie nowych mechanizmów działania i wyjaśnienie mechanizmów działań niepożądanych lub interakcji międzylekowych. Te informacje przysłużą się lepszemu zrozumieniu działania niektórych leków. Pozwoli to na bardziej świadome i dzięki temu bezpieczniejsze stosowanie ich w farmakoterapii. Może to także pozwolić na zaproponowanie nowych zastosowań dla wykorzystywanych już leków.

Znalezienie ligandów CBR w roślinach zapewni wgląd we właściwości ich składników chemicznych. Dzięki temu uzyskamy więcej informacji o działaniu niektórych roślin i ich potencjalnych zastosowaniach. Pewne rośliny mogą znaleźć zastosowanie w medycynie.

Nowe peryferyjne ligandy CB1 i allosteryczne modulatory CB1/2 mogą okazać się dobrymi kandydatami na leki. Wykorzystanie metod obliczeniowych w celu badania związków z różnych grup chemicznych pod kątem oddziaływania z CBR zapewni cenne informacje o ich sposobie wiązania i ważnych grupach funkcyjnych. Wnioski te będą korzystne dla przyszłego, racjonalnego projektowania leków. Opracowane przez nas narzędzia i metody badania CBR będą ważne dla przyszłych badań o znaczeniu medycznym.