

## Streszczenie popularnonaukowe

Schizofrenia jest uważana za najbardziej wyniszczające zaburzenie neuropsychiatryczne, które dotyka ok. 1 % społeczeństwa. Dostępna aktualnie farmakoterapia nie pozwala na kontrolę pełnego spektrum objawów schizofrenii, ponadto ponad 30% pacjentów cierpi na lekooporną postać choroby. Nie bez znaczenia pozostaje także kwestia efektów niepożądanych związanych ze stosowaniem większości leków przeciwpsychotycznych, przyczyniająca się do ograniczenia skuteczności farmakoterapii. W przypadku dysfunkcji osi jelitowo-mózgowej, zaburzenia neuropsychiatryczne stanowią objaw towarzyszący funkcjonalnym zaburzeniom żołądkowo-jelitowym, m.in. zespołowi jelita drażliwego.

Powyższe dane wskazują na pilną potrzebę poszukiwania nowych strategii leczenia wyżej wymienionych chorób. Analiza wieloreceptorowego mechanizmu działania klozapiny, jedyne leku stosowanego w terapii lekoopornej postaci schizofrenii, wskazuje, obok blokady receptora serotoninowego typu 2A (5-HT<sub>2A</sub>) na jej silne właściwości antagonistyczne względem receptora serotoninowego typu 3 (5-HT<sub>3</sub>) oraz receptora serotoninowego typu 6 (5-HT<sub>6</sub>). Obserwacja ta skłoniła nas do opracowania związku FPPQ, który wykazuje cechy podwójnego antagonisty receptorów 5-HT<sub>3</sub> oraz 5-HT<sub>6</sub>. Badania farmakologiczne ujawniły znoszący wpływ FPPQ na hiperaktywność u szczurów wywołaną podaniem fencyklidyny (wskazując na możliwość odwracania pozytywnych objawów schizofrenii) oraz właściwości prokognitywne tego związku.

Celem projektu jest weryfikacja dwóch hipotez wskazujących na 1) możliwość odwracania objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii przez związki o cechach podwójnych antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>6</sub> w szerszym zestawie testów behawioralnych niż odwracanie hiperaktywności wywołanej podaniem fencyklidyny oraz 2) możliwość regulacji motoryki przewodu pokarmowego oraz działania przeciwbólowego w modelu bólu trzewnego, przez związki o proponowanym mechanizmie działania.

Zaplanowane w ramach projektu zadania będą realizowane w dwóch ścieżkach badawczych, prowadzących odpowiednio do i) poszerzenia wiedzy na temat kombinacji antagonizmu względem receptorów 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>6</sub>, prezentowanego przez związek FPPQ oraz do ii) identyfikacji chemotypów zastępczych dla związku FPPQ w wyniku badań chemiczno-biologiczno-farmakologicznych. Dla najaktywniejszych połączeń w testach *in vitro*, zostaną określone ich właściwości przeciwpsychotyczne i prokognitywne w zaawansowanych modelach zwierzęcych, również z zastosowaniem genetycznie modyfikowanych myszy z mutacją w obrębie genu DISC1. Niezależnie, najaktywniejsze związki będą ewaluowane pod kątem ich wpływu na motorykę przewodu pokarmowego oraz działania przeciwbólowego w modelu bólu trzewnego.

Weryfikacja postawionych hipotez może dostarczyć nowych informacji na temat mechanizmów zaangażowanych w rozwój chorób neuropsychiatrycznych i neurologicznych oraz przyczynić się do poszukiwania nowych, bezpiecznych terapii tych zaburzeń.

Projekt realizowany będzie w multidyscyplinarnym zespole badawczym, w skład którego wchodzi naukowcy z trzech polskich jednostek badawczych – Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk i Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz francuskich ośrodków naukowych – Instytutu Genomiki Funkcjonalnej Uniwersytetu Montpellier i Instytutu Biologii Strukturalnej Uniwersytetu Grenoble Alpes.