

## Receptor serotoninowy 5-HT<sub>7</sub> jako cel w poszukiwaniu nowych strategii leczenia zaburzeń psychicznych

Serotonina pełni ważną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym. Jej działanie obejmuje regulację nastroju, snu, apetytu, funkcji seksualnych oraz kontroli impulsów. Serotonina przekazuje sygnały między komórkami nerwowymi poprzez oddziaływanie z wyspecjalizowanymi receptorami białkowymi. Wśród nich znajdują się receptory serotoninowe, takie jak receptory 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> oraz receptor 5-HT<sub>7</sub>. Każdy z tych receptorów pełni unikalną rolę w przekazywaniu impulsów nerwowych i modulowaniu funkcji ośrodkowego układu nerwowego.

Jednym z niedawno zidentyfikowanych receptorów serotoninowych jest receptor 5-HT<sub>7</sub>, który obecny jest głównie w centralnym układzie nerwowym człowieka. Receptor ten odgrywa istotną rolę w komórkach nerwowych, w procesach regulacji neurologicznych, takich jak funkcje poznawcze, nastrojowe i neuroprotektoryjne. Jego dysfunkcja może przyczynić się do wystąpienia różnych zaburzeń psychicznych, a także chorób neurodegeneracyjnych. Badania nad związkami, które regulują aktywność receptora 5-HT<sub>7</sub> są istotne ze względu na ich potencjalny wpływ na leczenie chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak depresja, choroba Parkinsona, schizofrenia oraz zaburzenia lękowe. Opracowanie leków ukierunkowanych na receptor 5-HT<sub>7</sub> może przyczynić się do rozwoju skutecznych terapii tych chorób.

Celem tego projektu jest znalezienie odpowiednich narzędzi farmakologicznych selektywnie blokujących aktywność receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>. Badania naukowe prowadzone będą w obrębie serii związków należących do wspólnej grupy chemicznej o strukturze opartej na rdzeniu arylopiperazyny. Zaplanowane modyfikacje w strukturze chemicznej związków mają na celu zwiększenie powinowactwa oraz selektywności tych związków do receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, a także poprawę ich parametrów farmakokinetycznych. Dodatkowo, zostanie zbadane oddziaływanie hamujące nowych związków z jonotropowymi receptorami kwasu glutaminowego. Glutaminian, będący głównym przekaźnikiem pobudzającym w mózgu, pełni bardzo ważną rolę między innymi w procesach uczenia oraz pamięci a jego receptory są ważnym celem terapeutycznym w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych i psychiatrycznych.

W skład badań wchodzi następujące etapy:

**Etap 1.** Projektowanie struktur związków oraz badania komputerowe z użyciem nowoczesnego, wysoko zaawansowanego oprogramowania komputerowego.

**Etap 2.** Synteza chemiczna serii związków zaprojektowanych w Etapie 1.

**Etap 3.** Badania *in vitro* powinowactwa oraz selektywności związków do receptorów serotoninowych i innych receptorów nie-serotoninowych. Dla wybranych związków zostaną przeprowadzone zaawansowane badania funkcjonalne, potwierdzające ich zdolność do blokowania receptora 5-HT<sub>7</sub>.

**Etap 4.** Badania *in vitro* powinowactwa związków do wybranych receptorów jonotropowych kwasu glutaminowego

**Etap 4.** Badania *in vitro* profilu bezpieczeństwa związków. Badania neurotoksyczności i neuroprotekcji związków są istotne w celu oceny ich potencjalnych negatywnych efektów na układ nerwowy oraz identyfikacji strategii ochrony neurologicznej. Dzięki badaniom neurotoksyczności ocenione zostanie działanie związków na komórki nerwowe, natomiast badania neuroprotekcji pozwolą na identyfikację mechanizmów wspierających ochronę odgrywa istotną rolę zdrowych komórek nerwowych.

**Etap 5.** Badania *in vitro* przenikalności przez błony biologiczne oraz stabilności metabolicznej. Celem tych badań jest ocena, czy dany związek jest w stanie przedostać się do docelowych tkanek i organów, oraz jak szybko badany związek ulega przemianom w organizmie. Informacje te pozwolą na ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i biodostępności badanego związku chemicznego.

W rezultacie przeprowadzonych badań, uzyskane zostaną związki chemiczne o silnym powinowactwie do receptora serotoninowego 5-HT<sub>7</sub>, wykazujące również odpowiednią selektywność. Potencjalne działanie przeciwdepresyjne oraz przeciwłękowe tych związków będzie poddane dalszej analizie w badaniach na zwierzętach, co może przyczynić się do rozwoju nowych terapii dla osób cierpiących na depresję i zaburzenia lękowe. Wyniki tych badań zostaną opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych oraz zaprezentowane na konferencjach z zakresu chemii medycznej.