

## Projektowanie i Charakterystyka Farmakologiczna Ligandów Receptora 5-HT<sub>2A</sub> Inspirowanych Strukturami Alkaloidów Pochodzenia Morskiego

Halucynacje, urojenia i zaburzenia poznawcze to kluczowe objawy wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych, w tym schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, choroby Parkinsona i Alzheimerera. Mimo że obecnie stosowane terapie – głównie leki przeciwpsychotyczne – pomogły wielu pacjentom, najczęściej opierają się one na blokowaniu receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>R). Ta strategia, choć skuteczna, często wiąże się z działaniami niepożądanymi i ograniczoną skutecznością wobec części objawów. Nowsza generacja leków przeciwpsychotycznych, takich jak risperidon czy kłozapina, łączy antagonizm receptorów D<sub>2</sub>R z blokadą receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub> (5-HT<sub>2A</sub>R), oferując lepszy profil farmakologiczny.

Ale co, jeśli moglibyśmy pójść jeszcze dalej – opracowując leki przeciwpsychotyczne, które w ogóle nie opierają się na blokowaniu receptorów dopaminowych? Coraz więcej danych wskazuje, że takie podejście jest nie tylko możliwe, ale i obiecujące pod względem zmniejszenia skutków ubocznych. Przykładem jest pimawanseryna – selektywny odwrotny agonista receptorów 5-HT<sub>2A</sub>R – która dowodzi, że modulowanie układów niedopaminergicznych może prowadzić do skutecznych efektów klinicznych. Otwiera to drogę do nowej klasy leków, potencjalnie pozbawionych typowych działań niepożądanych oraz lepiej tolerowanych niż tradycyjne środki blokujące D<sub>2</sub>R.

Natura od dawna stanowi cenne źródło inspiracji w poszukiwaniu nowych leków. Niemal 60% wszystkich leków dopuszczonych przez FDA to związki naturalne, ich pochodne lub syntetyczne cząsteczki inspirowane strukturą naturalnych produktów. Szczególnie bogate chemicznie są ekosystemy morskie, a wśród nich gąbki produkujące bioaktywne związki o unikalnych strukturach.

Celem tego projektu jest wykorzystanie potencjału chemii związków pochodzenia morskiego. W szczególności zamierzamy opracować nową klasę selektywnych antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub> inspirowanych alkaloidami pochodzącymi z morskich gąbek, które łączy wspólny motyw strukturalny: szkielet 2-aminoimidazolu (2-AMI). Uważamy, że te naturalne cząsteczki – odpowiednio zmodyfikowane – mogą otworzyć nową drogę do skutecznych i lepiej tolerowanych terapii zaburzeń psychicznych.

Aby zbadać ten temat, nasz multidyscyplinarny plan badawczy koncentruje się na czterech głównych celach:

- zaprojektowanie wirtualnej biblioteki związków opartych na strukturze alkaloidów z gąbek morskich i jej analiza *in silico*, prowadząca do wyboru związków do syntezy;
- synteza ukierunkowanej biblioteki pochodnych 2-AMI opartych na alkaloidach morskich, co pozwoli zidentyfikować najbardziej aktywny związek spośród dotychczas badanych;
- charakterystyka tych związków *in vitro*, ze szczególnym uwzględnieniem ich działania na receptor 5-HT<sub>2A</sub>R i D<sub>2</sub>;
- analiza zależności struktura–aktywność (SAR) przy użyciu modelowania komputerowego, pozwalająca zrozumieć, jak zmiany strukturalne wpływają na wiązanie z receptorem;
- opracowanie predykcyjnych zasad projektowania w celu tworzenia kolejnych generacji związków 2-AMI o zwiększonej selektywności wobec 5-HT<sub>2A</sub>R w porównaniu do D<sub>2</sub>R.

Projekt ma na celu nie tylko dostarczenie nowych związków bioaktywnych, ale także stworzenie solidnych, wiedzą popartych podstaw do dalszego rozwoju ligandów receptora 5-HT<sub>2A</sub>R. Określenie kluczowych elementów strukturalnych i farmakoforowych odpowiedzialnych za selektywne wiązanie z receptorem umożliwi budowę nowej generacji ligandów o korzystniejszym profilu terapeutycznym. Uzyskane wyniki poszerzą zarówno wiedzę na temat sygnalizacji serotoninergetycznej, jak i rozwój neuropsychofarmakologii jako całości. Tym samym projekt podkreśli wartość produktów pochodzenia naturalnego – szczególnie tych z morza – jako punktu wyjścia w poszukiwaniach innowacyjnych terapii chorób psychicznych.