

## DESCRIPTION FOR THE GENERAL PUBLIC (IN POLISH)

### Potencjał terapeutyczny funkcjonalnie selektywnych ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub> w leczeniu depresji

Depresja jest nawracającym i wyniszczającym zaburzeniem psychicznym charakteryzującym się objawami behawioralnymi, afektywnymi i poznawczymi. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia do roku 2020 depresja stanie się najczęstszą przyczyną niepełnosprawności o podłożu stresowym oraz czynnikiem wywołującym przedwczesną śmierć. Obecnie co najmniej milion Polaków cierpi na depresję, a biorąc pod uwagę niekorzystne trendy, liczba ta może niebawem wzrosnąć do 1,5 miliona. Pomimo postępu w zakresie farmakoterapii, obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne, wykazują jedynie częściową skuteczność. W świetle powyższych danych, istnieje duża potrzeba rozwoju nowych strategii leczenia depresji.

Receptor serotoninowy 5-HT<sub>7</sub> (5-HT<sub>7</sub>R) jest ostatnim z odkrytych przedstawicieli rodziny receptorów serotoninowych sprzężonych z białkiem G. Niezależnie od ścieżki aktywacji białka G, receptor 5-HT<sub>7</sub> angażuje alternatywne ścieżki przekazywania sygnału - m.in., szlak  $\beta$ -arestyny. Wyniki ostatnich lat wskazują na receptor 5-HT<sub>7</sub> jako ważny cel terapeutyczny dla rozwoju leków przeciwdepresyjnych. Teza ta znajduje uzasadnienie w wynikach badań przedklinicznych i klinicznych. Blokada genetyczna oraz farmakologiczna receptora 5-HT<sub>7</sub> wywołuje efekt przeciwdepresyjny w zwierzęcych modelach depresji. Najnowsze dane wskazują ponadto na związek między receptorem 5-HT<sub>7</sub> i metaloproteinazą macierzy pozakomórkowej 9 (MMP-9), biomarkerem depresji. Na uwagę zasługuje fakt, że antagoniści receptora 5-HT<sub>7</sub> wykazują właściwości pro-kognitywne odwracając deficyty pamięci epizodycznej w modelach u szczurów.

Postęp w zakresie biologii i biochemii białek GPCR doprowadził do odkrycia zjawiska selektywności funkcjonalnej. Okazuje się, że ligandy białek GPCR, stabilizując odmienne konformacje tego receptora, mogą w sposób preferencyjny rekrutować białko G lub szlaki sygnalizacyjne niezależne od białka G (np.  $\beta$ -arestynę). Ważnym jest, że efekt aktywacji różnych ścieżek transdukcji sygnału, zależnych od tego samego receptora, może wywołać odmienne efekty biologiczne. Występowanie różnych białek sygnałowych zależnych od receptorów GPCR, daje możliwość zaprojektowania ligandów stabilizujących konformacje receptora, które preferencyjnie aktywują białka lub  $\beta$ -arestyny, co otwiera możliwość projektowania leków aktywujących wybrane szlaki sygnałowe. Takie ligandy określa się stronniczymi agonistami (ang. *biased agonist*).

Novum projektu polega na zaproponowaniu modyfikacji strukturalnych prowadzących do opracowania związków, które mogą w sposób selektywny modyfikować ścieżki przekazywania sygnału zależne od receptora 5-HT<sub>7</sub> (białko G lub  $\beta$ -arestyna). To podejście winno dostarczyć nowe sondy molekularne do weryfikacji ich potencjału terapeutycznego w leczeniu depresji oraz współistniejących deficytów poznawczych.

Proponowany projekt ma na celu zaprojektowanie (również z zastosowaniem metod komputerowych *in silico*) i syntezę dwóch serii zróżnicowanych strukturalnie związków, i następnie określenie ich właściwości farmakologicznych *in vitro* oraz ocenę parametrów farmakokinetycznych i właściwości farmakologicznych. Pozwoli to zweryfikować aktywność nowych stronniczych ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub> na poziomie biochemicznym i behawioralnym *in vivo*. Badania przesiewowe pozwolą określić właściwości przeciwdepresyjne i prokognitywne badanych związków, które zostaną kolejno potwierdzone w modelu chronicznego stresu unieruchomienia u myszy.

Wyniki badań zweryfikują hipotezę, o procesach przekazywania informacji w mózgu, dokładniej o korzyściach wynikających z selektywnej rekrutacji ścieżek sygnalizacji zależnych od białka G i/lub szlaku  $\beta$ -arestyny w kontekście aktywności przeciwdepresyjnej i pro-kognitywnej w modelach zwierzęcych. Wyniki projektu mogą wskazać nowe kierunki badań w dziedzinie funkcjonalnie selektywnych ligandów receptora 5-HT<sub>7</sub> oraz stać się przesłanką do podjęcia zaawansowanych badań nad rozwojem nowych sposobów leczenia depresji.