

Co minutę jedna osoba na świecie popełnia samobójstwo z powodu depresji. Choroba ta jest główną przyczyną niepełnosprawności i niesie ze sobą trwałe ryzyko nawrotu nawet podczas remisji. Naukowcy udowodnili, że deficyty pamięci współwystępują z depresją i mogą bardzo negatywnie wpłynąć na funkcjonowanie pacjentów w społeczeństwie. Co więcej zaburzenia poznawcze mogą być także powodem, dla którego leczenie przeciwdepresyjne jest nieskuteczne u około 30% pacjentów. Niestety, dostępne obecnie leki przeciwdepresyjne są dalekie od ideału, ponieważ nie tylko mają opóźniony początek działania, ograniczoną skuteczność kliniczną i wiele działań niepożądanych, ale też nie poprawiają zaburzeń kognitywnych. Biorąc powyższe pod uwagę, naszym celem jest znalezienie szybko działających związków o właściwościach przeciwdepresyjnych, które będą także poprawiały funkcje poznawcze u gryzoni.

Na podstawie danych literaturowych i naszych wcześniejszych eksperymentów wybraliśmy trzy receptory, które mają szczególne znaczenie dla szybkiego efektu przeciwdepresyjnego i prokognitywnego, tj. receptory  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_7$  i  $\sigma_1$ . Jednak powyższe receptory serotoninowe są związane z kilkoma szlakami przekazywania sygnału i tylko niektóre z nich są kluczowe dla wspomnianych efektów farmakologicznych. W związku z tym w ramach naszych eksperymentów będziemy projektować, syntezować i oceniać efekty farmakologiczne związków selektywnie pobudzających wybrane szlaki sygnalizacyjne związane z receptorami  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_7$ , a także aktywujące receptor  $\sigma_1$ .

W trakcie naszych badań zsyntezowaliśmy związek WA-4b, fenylo-selenoeterową pochodną fenylopipezyny, która wykazywała obiecujący profil receptorowy, tj. wiązała się z receptorami  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_7$  i  $\sigma_1$ . Zachęceni tym odkryciem, w naszych badaniach pilotażowych zsyntezowaliśmy jego pochodną, związek PPK-23, który wykazywał lepsze wiązanie z receptorami  $5-HT_{1A}$  i  $5-HT_7$  oraz utrzymywał wysokie powinowactwo do receptora  $\sigma_1$ . Selenozwiązki mogą wykazywać działanie neuroprotekcyjne, co może być bardzo korzystne w przypadku depresji. Tym samym w ramach projektu spodziewamy się pozyskać molekuły o unikalnym mechanizmie działania, które położą podwaliny pod przełomową terapię depresji.

W pierwszym roku projektu przeprowadzimy syntezę ok. 30 nowych selenoeterowych pochodnych fenylopipezyny. W kolejnym roku ocenimy powinowactwo otrzymanych związków do receptorów  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_7$  i  $\sigma_1$ . Dla związków wykazujących wysokie powinowactwo do wyżej wymienionych celów biologicznych wykonamy badania oceniające rodzaj interakcji z danym receptorem. Następnie ocenimy neurotoksyczność i właściwości neuroprotekcyjne związków. W ostatnich latach trwania projektu, po wyselekcjonowaniu struktur charakteryzujących się pożądanym profilem radioreceptorowym i funkcjonalnym, przeprowadzimy badania na gryzoniach. W pierwszym etapie ocenimy działanie przeciwdepresyjne i prokognitywne związków u gryzoni wykorzystując testy screeningowe. Dla wybranego związku, który na tym etapie wykaże najistotniejszy efekt przeciwdepresyjny i prokognitywny, wykonamy badania poszerzone wykorzystując mysie modele depresji oraz zaawansowane testy oceniające wpływ związków na funkcje poznawcze, takie jak elastyczność poznawcza czy uwaga. Ponadto skupimy się na określeniu mechanizmu działania wyselekcjonowanego związku, wykorzystując zaawansowane techniki, takie jak fotometria światłowodowa z biosensorami FRET.

Jako wynik projektu spodziewamy się wyselekcjonować związki wykazujące szybki efekt przeciwdepresyjny i działanie prokognitywne u gryzoni. Przeprowadzone badania pomogą nie tylko poszerzyć wiedzę na temat roli receptorów  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_7$  i  $\sigma_1$  w efekcie przeciwdepresyjnym i prokognitywnym, ale co najważniejsze mogą stać się punktem wyjścia do opracowania nowych szybko działających leków przeciwdepresyjnych poprawiających funkcje poznawcze.