

Streszczenie

Schizofrenia to choroba psychiczna, której przyczyny nie są w pełni poznane i której objawy są tylko częściowo leczone przez zastosowanie neuroleptyków dostępnych na rynku. Występowanie schizofrenii w populacji szacuje się na około 1%. Choroba ta powoduje objawy pozytywne (np. halucynacje), objawy negatywne (np. wycofanie społeczne) oraz objawy kognitywne. Na poziomie molekularnym patomechanizm schizofrenii wynika z nadmiernej stymulacji receptorów dopaminowych D₂ w ciele prążkowym oraz brakiem stymulacji receptorów dopaminowych D₁ w korze przedczołowej, a także ze zmianami w funkcjonowaniu układu glutaminianergicznego w korze przedczołowej. Obecnie najważniejszą koncepcją schizofrenii jest hipoteza dopaminergiczna, uzupełniana hipotezą glutaminianergiczną. Czynniki rozwojowe i środowiskowe są również istotne dla rozwoju tej choroby. Współczesne leki stosowane w schizofrenii dzieli się na neuroleptyki pierwszej, drugiej i trzeciej generacji.

Projektowanie nowych substancji modulujących złożoność sygnałową receptora dopaminowego D₂ (należącego do receptorów sprzężonych z białkami G, GPCR, będących celami około 30% leków dostępnych na rynku) stanowi nadal aktualne podejście do opracowania nowych neuroleptyków. Dokładna charakterystyka ligandów receptorów GPCR wykazała, że wiele substancji może oddziaływać z więcej niż jednym receptorem (ang. *ligand promiscuity*). Uważano to początkowo za utrudnienie w odkrywaniu leków działających poprzez te receptory. Dziś jednak wiadomo, że w chorobach o złożonym patomechanizmie, takich jak choroby centralnego układu nerwowego czy choroby nowotworowe, leki działające poprzez kilka celów molekularnych są bardziej skuteczne niż leki selektywne. Ligandy wielocelowe (ang. *multi-target ligands*) w ostatnich latach stały się jednym z „gorących” tematów w chemii medycznej.

Niniejsza dysertacja jest podzielona na dwie części. Pierwszą część stanowi opis jednej przeglądowej i dwóch oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych. Z kolei druga część stanowi opis dalszych wyników badań nad pochodnymi wirtualnego hitu D2AAK1.

Celem pracy było opracowanie nowych wielocelowych ligandów receptorów monoamin o działaniu przeciwpsychotycznym, przeciwłękowym i prokognitywnym o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu schizofrenii. Powyższy cel osiągnięto poprzez optymalizację

wirtualnego hitu D2AAK1, który został zidentyfikowany w ramach wirtualnego screeningu. Otrzymane substancje zostały poddane badaniom strukturalnym, *in vitro* i *in vivo* oraz analizie termicznej. Przeprowadzono również dla nich modelowanie molekularne w celu zbadania ich interakcji z odpowiednimi receptorami GPCR na poziomie molekularnym.

Przedstawione wyniki badań stanowią podstawę do dalszych badań nad związkami wielocelowymi, a tym samym znalezienia optymalnej metody leczenia schizofrenii. Dodatkowo zaprezentowane dane przyczynią się do lepszego zrozumienia wciąż nie do końca poznanej patofizjologii schizofrenii.

Słowa kluczowe: schizofrenia, dopamina, ligandy wielocelowe, indol, GPCR.