

Tytuł pracy doktorskiej: "Novel functionally selective agonists of the serotonin 5-HT_{1A} receptor" („Nowi selektywni funkcjonalnie agoniści receptora serotoninowego 5-HT_{1A}")

Autor pracy: Joanna Śniecikowska

Promotor: dr hab. Marcin Kołaczkowski, prof. UJ.; Promotor pomocniczy: dr Adam Bucki

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie nowej generacji selektywnych funkcjonalnie agonistów receptora serotoninowego typu 5-HT_{1A}, o istotnym znaczeniu w poszukiwaniu terapii schorzeń psychiatrycznych i neurodegeneracyjnych, w szczególności depresji, choroby Parkinsona czy chorób rzadkich takich jak zespołu Retta. Zaprojektowano, przy wsparciu modelowania molekularnego, oraz otrzymano drogą syntezy chemicznej bibliotekę 65 nowych pochodnych 1-(1-benzoilopiperidyn-4-yl)metanaminy, a następnie przeprowadzono analizę zależności pomiędzy strukturą, a powinowactwem i aktywnością funkcjonalną wobec receptora 5-HT_{1A}.

W rezultacie zidentyfikowano 17 nowych stronniczych agonistów receptora 5-HT_{1A} o zróżnicowanym profilu aktywności funkcjonalnej, których można zaklasyfikować do 4 grup i 7 podgrup indywidualnych profili selektywności funkcjonalnej, nazwanych "sygnalizacyjnymi odciskami palców". Wśród nich zidentyfikowano związki silnie preferujące fosforylację ERK1/2 lub rekrutację β -arestyny, mające bardzo wysokie współczynniki stronniczości, odpowiednio 2,02 (> 100 \times) i 3,63 (> 4000 \times). Warto zauważyć, że stronniczy agoniści receptora 5-HT_{1A} preferujący rekrutację β -arestyny zostali zidentyfikowani po raz pierwszy.

Należy także podkreślić: (1) bardzo wysokie powinowactwo nowych pochodnych do receptora 5-HT_{1A}, które dla 48 z nich było subnanomolarnie, a jeden ze związków charakteryzował się nadzwyczajnie wysokim, subpikomolarnym powinowactwem (pK_i 12,8; K_i = 0,00016 nM), najwyższym spośród wszystkich opisanych do tej pory ligandów receptora 5-HT_{1A} (według bazy ChEMBL), (2) wysoką selektywność w porównaniu z kluczowymi „anty-celami” biologicznymi – receptorami adrenergicznymi α_1 i dopaminergicznymi D₂ (stosunek K_i ponad 1000-krotny dla większości związków), oraz (3) wysokie wartości parametrów przewidujących lekopodobieństwo oraz tzw. rozwijalność (ang. developability) badanych związków (CNS MPO, Fsp³ czy LELP).

Dla struktury wiodącej potwierdzono również wysoką selektywność wobec 40 innych celów biologicznych w panelu multireceptorowym, w tym wobec kanału hERG, a także wysoką rozpuszczalność, stabilność metaboliczną na mikrosomach, penetrację przez komórki Caco-2 oraz brak blokady izoenzymów CYP3A4, CYP2D6 i P-glikoproteiny (Pgp). Korzystne właściwości ADME struktury wiodącej zostały potwierdzone we wstępnych badaniach farmakokinetycznych in vivo. Z kolei jej wstępne badania farmakodynamiczne in vivo wykazały bezprecedensowo silną i dawkozależną aktywność przeciwdepresyjną, obserwowaną już w bardzo małych dawkach po podaniu dożołądkowym (MED = 0,16 mg/kg), osiągającą wyjątkowo wysoką wielkość efektu (całkowita redukcja bezruchu w teście Porsolta).

Co więcej, dwaj stronniczy agoniści receptora 5-HT_{1A}, różniący się istotnie preferencją wobec β -arestyny vs. pERK1/2, charakteryzowali się znacząco różną skłonnością do wywoływania zespołu serotoninowego u szczurów, co świadczy o zdolności translacyjnej selektywności funkcjonalnej do efektów in vivo.

Wszystkie otrzymane związki stały się przedmiotem międzynarodowego zgłoszenia patentowego WO2017220799.