Streszczenie

Od roku 1993, w którym odkryto receptory 5-HT_6 (5-HT_6R) i 5-HT_7 (5-HT_7R), otrzymano wiele selektywnych antagonistów oraz agonistów dla obu podtypów, które dzięki unikalnym funkcjom i lokalizacji, dają duże nadzieje na wykorzystanie w terapii schorzeń neurologicznych. Pomimo szeroko zakrojonych badań, jak dotąd żaden selektywny ligand tych podtypów nie dotarł jeszcze na rynek farmaceutyczny. Głównymi przyczynami tych niepowodzeń są działania niepożądane oraz brak oczekiwanej odpowiedzi przez organizm, wbrew obiecującej aktywności w testach przedklinicznych. W uskutecznieniu poszukiwania nowych ligandów 5-HT_6R i 5-HT_7R cennym narzędziem są, zatem, badania parametrów ADMET (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie oraz toksyczność) *in silico* oraz *in vitro*, które służą do wstępnego określenia losu leku w organizmie. Metody *in vitro* niosą ze sobą nowe możliwości wolne od ograniczeń prawnych w sprawie: „ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych", a także mają na celu w myśl zasady 3R (W. Russela i R. Burcha) ograniczyć (*reduction*), zastępować je (*replacement*), udoskonalać (*refinment*) istniejące metody *in vivo*.

Przedmiotem niniejszego doktoratu było wstępne oszacowanie narzędziami bioinformatycznymi najważniejszych parametrów ADMET dla dziesięciu ligandów 5-HT_6R oraz siedmiu ligandów 5-HT_7R, by następnie metodami *in vitro* przeprowadzić ocenę „zdolności bycia lekiem" dla wytypowanych siedemnastu związków w grupie pochodnych hydantoiny i 1,3,5-triazyny. W tym celu wykorzystano następujące testy: badanie przenikalności przez błony biologiczne PAMPA, badanie powinowactwa do glikoproteiny P (Pgp) Pgp-Glo™ Assay Systems, wyznaczanie stopnia wiązania związków z białkami osocza TRANSIL^{XL} PPB, badanie stabilności metabolicznej przy użyciu ludzkich mikrosomów (HLMs), interakcje lek-lek, czyli wpływ związków na aktywność izoform 3A4 oraz 2D6 cytochromu P450, wstępną ocenę cytotoksyczności testami MTS i EZ4U, wstępną ocenę hepatotoksyczności oraz wstępną ocenę mutagenności testem Ames'a.

Rezultatem przeprowadzonych badań było zidentyfikowanie związków o najlepszych parametrach ADMET dla, odpowiednio, grupy pochodnych hydantoiny z wysokim powinowactwem i selektywnością do receptorów 5-HT_7 oraz silnych i selektywnych ligandów 5-HT_6R z grupy pochodnych 1,3,5-triazyny. Wybrane do badań związki charakteryzowały się dobrą przepuszczalnością w teście PAMPA, dobrą stabilnością metaboliczną oraz niskim

ryzykiem: interakcji międzylekowych, cytotoksyczności, hepatotoksyczności i mutagenności. Dla ligandów 5-HT_6R dodatkowo oszacowano powinowactwo do glikoproteiny P oraz wiązanie z białkami osocza uzyskując zadowalające parametry dla obu badań.

W świetle uzyskanych wyników najciekawszy profil ADMET w zestawieniu z profilem farmakodynamicznym wykazały triazynowe ligandy receptora 5-HT_6: **MST-4**, **TR-37** oraz antagoniści 5-HT_7R: **MF-8** i **KKB-16**.