

Piotr Pankiewicz

## **„Rozwój innowacyjnych, małowzrostkowych agonistów TrkB w terapii chorób układu nerwowego”**

### **STRESZCZENIE**

Opracowanie efektywnych metod leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego, bez narażenia pacjentów na działania niepożądane stanowi główne wyzwanie dla współczesnej neuropsychofarmakologii. Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), za pośrednictwem receptora o aktywności kinazy tyrozynowej dla BDNF (TrkB), odpowiada za prawidłowy rozwój i funkcjonowanie układu nerwowego. Z uwagi na dobrze udokumentowaną rolę BDNF w patofizjologii chorób ośrodkowego układu nerwowego postuluje się, że modulacja szlaków sygnałowych BDNF-TrkB z użyciem małowzrostkowych agonistów TrkB może przynieść znamienne efekty terapeutyczne.

W niniejszej pracy podjęto próbę identyfikacji małowzrostkowych agonistów receptora TrkB. Opracowana na potrzeby niniejszej pracy doktorskiej tzw. „platforma badawcza” polegała na wykorzystaniu odpowiednich technik przesiewowych oraz testów funkcjonalnych do identyfikacji cząsteczek- potencjalnych agonistów TrkB spośród biblioteki związków o zróżnicowanych chemotypach. W badaniach określono stopień wiązania i interakcji cząsteczek z receptorem, zbadano ich zdolność do ortosterycznej aktywacji receptora TrkB oraz ścieżek sygnałowych *in vitro*, a także sprawdzono ich właściwości protekcyjne. Pomimo dużego zaangażowania w prowadzone prace badawczo-rozwojowe nie udało się zidentyfikować cząsteczek o pożądanym cechach agonisty TrkB.

W pracy dokonano także szczegółowej charakterystyki związków o postulowanej lub udokumentowanej w literaturze aktywności względem receptora TrkB. Otrzymane w ramach tej pracy rezultaty ,pokazują, że związki te nie wykazują właściwości agonistów TrkB, zarówno na poziomie interakcji z receptorem jak i funkcjonalnym. Dla najszerszej opisanego z tej grupy związków 7,8-dihydroksyflawonu (7,8-DHF) przeprowadzono badania selektywności *in vitro* oraz farmakologiczne badania *in vivo*. Wyniki wskazują na niekorzystny profil farmakokinetyczny cząsteczki i na brak aktywności 7,8-DHF zarówno względem TrkB jak i innych ścieżek molekularnych w mózgu u myszy. Ponadto wykazano że 7,8-DHF w warunkach *in vitro* wykazuje zdolność do interakcji z wieloma celami molekularnymi, co świadczy o niskiej selektywności związku względem TrkB.

Wyniki niniejszej pracy wskazują na to, że badane związki referencyjne, w tym 7,8-DHF nie aktywują receptora TrkB, przez co dane literaturowe na temat aktywności tych cząsteczek

powinny być ostrożnie interpretowane, z uwzględnieniem szerszego kontekstu funkcjonalnego. Niemniej jednak, opracowana na potrzeby niniejszej rozprawy platforma do badań przesiewowych może zostać z powodzeniem zastosowana w przyszłych projektach związanych z poszukiwaniem kandydatów na lek.