

**PZ-568 i PZ-668, ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW 5-HT₆ ORAZ ICH
WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWDEPRESYJNE I PRZECIWLĘKOWE**

**Anna Partyka¹, Paweł Zajdel², Magdalena Jastrzębska-Więsek¹, Krzysztof Marciniak³,
Andrzej Bojarski⁴, Piotr Popik⁵, Anna Wesołowska¹**

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Farmacji
Klinicznej, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii
Farmaceutycznej, Zakład Chemii Leków, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

³ Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Organicznej, ul.
Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec

⁴ Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii, Zakład Chemii Medycznej, ul. Smętna 12,
31-343 Kraków

⁵ Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii, Zakład Badań Nowych Leków, ul. Smętna
12, 31-343 Kraków

mfpartyk@cyf-kr.edu.pl

Rozpowszechnienie chorób afektywnych oraz zaburzeń lękowych w populacji ogólnej oraz znaczne ograniczenia i niedogodności dostępnej farmakoterapii sprawiają, iż stale aktualna jest potrzeba poszukiwania nowych substancji aktywnych w w/w schorzeniach. Lokalizacja receptorów 5-HT₆ w strukturach limbicznych i korowych wskazuje na ich zaangażowanie w patogenezę i ewentualną terapię zaburzeń depresyjnych i lękowych.

Celem badań była weryfikacja ośrodkowej aktywności, wyselekcjonowanych na podstawie profilu receptorowego i funkcjonalnego, dwóch antagonistów receptorów 5-HT₆, związków PZ-568 i PZ-668, w badaniach farmakologicznych *in vivo*, które objęły oznaczenie potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej w zmodyfikowanym teście wymuszonego pływania oraz przeciwłękowej w teście konfliktu wg Vogla u szczurów. Wyniki porównano z efektami działania selektywnego antagonisty receptorów 5-HT₆ związku SB-742457.

W teście wymuszonego pływania obydwie badane związki, PZ-568 w dawce 0.3 mg/kg i PZ-668 w dawkach 0.1 i 0.3 mg/kg, podobnie jak związek referencyjny, SB-742457 w dawce 3 mg/kg, wywołały u szczurów efekty charakterystyczne dla leków przeciwdepresyjnych, tj. skracały czas bezruchu i równocześnie wydłużały czas wspinania. Badane związki nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na liczbę karanych prób picia wody u deprywowanych szczurów w teście konfliktu wg Vogla, podczas gdy SB-742457 w dawce 3 mg/kg znacząco zwiększał liczbę akceptowanych przez zwierzęta szoków.

Przedstawione wyniki wskazują, że związki PZ-568 i PZ-668, będące selektywnymi antagonistami receptorów 5-HT₆, wywołują efekty charakterystyczne dla leków przeciwdepresyjnych w zmodyfikowanym teście wymuszonego pływania u szczurów, natomiast nie działają przeciwłękowo w teście konfliktu wg Vogla. A zatem związki te w perspektywie mogą stać się punktem wyjściowym do odkrycia nowych leków dla bardziej efektywnej terapii zaburzeń depresyjnych.

Projekt finansowany ze środków UJ CM na działalność statutową nr K/ZDS/004704 oraz projektu "ProKog" UDA-POIG.01.03.01-12-063/09-00