

Mimo znaczącego postępu medycyny w ostatnich dziesięcioleciach, zarówno w dziedzinie diagnostyki, jak i farmakoterapii, wiele schorzeń pozostaje nieuleczalnych. Do chorób takich należy choroba Alzheimera, w której dochodzi do nieodwracalnych zmian w mózgu, prowadzących do postępującej utraty pamięci, zaburzeń funkcji poznawczych i zmian w zachowaniu chorych. Na chorobę Alzheimera choruje obecnie około 36 milionów ludzi na świecie, a w związku ze starzeniem się społeczeństw liczba ta lawinowo rośnie i szacuje się że w ciągu najbliższych trzydziestu lat ulegnie potrojeniu. Dlatego konieczne są badania, które w perspektywie pozwolą na znalezienie nowych, skutecznych leków na tę chorobę.

Proces poszukiwania nowego leku to długa droga, a jej początek stanowi najczęściej wyznaczenie celu biologicznego, na który lek ma działać. W przypadku choroby Alzheimera wybór nie jest prosty, gdyż przyczyn tej choroby jest wiele, tak jak wiele jest związanych z nimi potencjalnych celów biologicznych, i nie do końca wiadomo, który z nich jest najważniejszy. Złożoność choroby Alzheimera zainspirowała w ostatnich latach wielu badaczy do poszukiwania nowych leków poprawiających funkcje poznawcze i pamięć (tzw. leków prokognitywnych) wśród ligandów wielofunkcyjnych. Ligandy wielofunkcyjne to związki chemiczne zaprojektowane tak aby oddziaływać z kilkoma celami biologicznymi jednocześnie i wywoływać wielokierunkowy efekt leczniczy. Otrzymanie takiego „wielokierunkowego” leku jest szczególnie problematyczne, jednak jego stosowanie jest znacznie wygodniejsze i bezpieczniejsze niż przyjmowanie kilku leków jednocześnie.

**Celem tego projektu jest synteza i badania farmakologiczne nowych ligandów wielofunkcyjnych o potencjalnym działaniu prokognitywnym.**

Zaproponowane przez nas ligandy wielofunkcyjne łączą w sobie aktywność klasycznych leków stosowanych w chorobie Alzheimera – hamowanie cholinesteraz – z nowym mechanizmem, jakim jest blokowanie receptorów serotoninowych 5-HT<sub>6</sub>. Współdziałanie tych dwóch mechanizmów może pozytywnie wpływać na procesy poznawcze i pamięć a blokada receptorów 5-HT<sub>6</sub> może dodatkowo niwelować pewne psychologiczne symptomy towarzyszące chorobie Alzheimera.

Konkretne struktury związków zaprojektujemy w oparciu o wyniki naszych wcześniejszych badań. Proces ten będzie wspomagany metodami modelowania komputerowego, które z pewnym prawdopodobieństwem pozwala przewidzieć różne właściwości związków, w tym aktywność biologiczną i toksyczność. Zaprojektowane w ten sposób struktury zostaną przez nas otrzymane na drodze syntezy chemicznej. Kolejnym krokiem będzie poddanie otrzymanych związków różnym badaniom laboratoryjnym, które pozwolą stwierdzić, czy i w jaki sposób otrzymane związki oddziałują na różne cele biologiczne, jakie mają właściwości fizykochemiczne, czy są toksyczne i czy w żywym organizmie będą w stanie pokonać barierę krew-mózg i dotrzeć do miejsca działania. Kolejnym etapem są badania *in vivo*. Testy na zwierzętach są niezbędnym etapem poszukiwania nowych leków, ale dokładamy wszelkich starań by minimalizować liczbę użytych zwierząt i do tego etapu badań dopuszczamy jedynie najlepiej rokujące związki. Do badań na gryzoniach wyselekcjonowane zostaną trzy najaktywniejsze związki. Na tym etapie stosując specjalne testy behawioralne ocenimy ich aktywność prokognitywną i przeciwdepresyjną.

Zaplanowane przez nas badania mają charakter podstawowy, co oznacza że ich bezpośrednim celem jest poszerzenie wiedzy i rozwój nauki. Wyniki otrzymane w ramach realizacji tego projektu mogą jednak pomóc w wyznaczeniu nowego kierunku poszukiwania związków o działaniu prokognitywnym, a w dalszej perspektywie przyczynić się do znalezienia skuteczniejszej terapii choroby Alzheimera.