

***Nowe wielofunkcyjne ligandy - antagoniści receptorów  $A_1/A_{2A}$  adenozynowych i inhibitory monoaminooksydazy B, w poszukiwaniu innowacyjnych rozwiązań terapeutycznych w chorobach neurodegeneracyjnych***

Ze względu na obserwowane od wielu lat zjawisko starzenia się ludzkiej populacji, znacząco zwiększa się odsetek osób starszych, a co za tym idzie – wzrasta liczba zachorowań na zespoły neurodegeneracyjne. Choroba Parkinsona, obok choroby Alzheimera jest jednym z najczęstszych zespołów neurozwyrodnieniowych, który przede wszystkim dotyczy pacjentów po 50 roku życia. Głównymi objawami choroby Parkinsona są zaburzenia w postaci spowolnienia ruchowego, drżenia spoczynkowego i wzmocnienia napięcia mięśni. Intensywność objawów nasila się wraz z czasem trwania choroby, ostatecznie prowadząc do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia. Niestety, obecna farmakoterapia chorób neurodegeneracyjnych niejednokrotnie okazuje się niewystarczająca do pełnej kontroli objawów. Współczesna strategia poszukiwania nowych związków w terapii tych schorzeń ma na celu uzyskanie struktury o odmiennym od obecnie stosowanych leków mechanizmie działania, która wykazywałaby wyższą skuteczność terapeutyczną przy słabiej wyrażonych działaniach niepożądanych. Jednym z nowych, kierunków badań w tej dziedzinie jest antagonizm wobec receptorów  $A_{2A}$  adenozynowych, który powoduje korzystny efekt w zaburzeniach ruchowych oraz wywiera dodatkowy efekt neuroprotektyny, spowalniający progres choroby. Badania wśród antagonistów receptorów  $A_{2A}$  adenozynowych zaowocowała wprowadzeniem w 2013 roku istradefiliny (Nourias<sup>®</sup>), do leczenia choroby Parkinsona na terenie Japonii. Poszukiwanie nowych, selektywnych ligandów receptorów adenozynowych to jedno z obszarów zainteresowań pracowników naukowych w Katedrze Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych UJCM. Dotychczas otrzymane związki charakteryzowały się antagonizmem do receptorów  $A_{2A}$ , a ponadto wykazywały dodatkowe działanie hamujące enzym zaangażowany w metabolizm dopaminy - monoaminooksydazę B (MAO-B) i równoczesny antagonizm do receptora  $A_1$  o korzystnym wpływie na zaburzenia kognitywne, które często towarzyszą pacjentom z chorobą Parkinsona. Substancje biologicznie czynne wykazujące równoczesną aktywność wobec kilku ściśle określonych celów biologicznych winny cechować się wyższą efektywnością terapeutyczną i niższym potencjałem działań niepożądanych w porównaniu do leków działających selektywnie. Wielofunkcyjność struktur wydaje się być szczególnie korzystna w łagodzeniu objawów chorób o złożonej patofizjologii, w tym zespołów neurodegeneracyjnych. W ramach prezentowanego projektu zostaną otrzymane i scharakteryzowane pod względem działania farmakologicznego w testach *in vitro* nowe związki o budowie ksantyn wykazujące aktywności wielocelową – antagonizmie względem receptorów  $A_1/A_{2A}$  i inhibicji MAO-B.

W celu realizacji celu badań projekt obejmuje następujące etapy:

1. Projektowanie struktur. .
2. Synteza zaprojektowanych połączeń.
3. Badania farmakologiczne *in vitro*.

W założeniu, przeprowadzone badania pozwolą na otrzymanie związków o innowacyjnym, wielocelowym profilu farmakologicznym, Takie innowacyjne połączenie kilku aktywności w jednej strukturze wykazuje w modelach zwierzęcych korzystniejszy efekt terapeutyczny w chorobie Parkinsona oraz potencjalnie w chorobie Alzheimera.

W ramach niniejszego projektu zostanie wyłoniona struktura gotowa do badań na zwierzętach, jak również zostanie wykonana wnikliwa analiza zależności struktura-aktywność wobec wyżej wymienionych celów biologicznych. Niniejszy projekt podejmuje wyzwanie współczesnych nauk farmaceutycznych jakim jest poszukiwanie związku chemicznego o potencjalnie korzystnym profilu farmakologicznym w chorobach neurodegeneracyjnych.