

Do chorób cywilizacyjnych obok chorób układu krążenia, nowotworów czy chorób neurodegeneracyjnych należą również otępienia, charakteryzujące się ogólnym upośledzeniem funkcji poznawczych. Jedną z najczęstszych postaci otępienia jest choroba Alzheimera (AD), wynikająca ze zmian zwyrodnieniowych w mózgu. Występuje często u osób starszych, po 65 roku życia i stanowi jedno z największych obciążeń zarówno dla chorego jak i całego społeczeństwa. Szacuje się, że obecnie na AD choruje ponad 35 milionów osób na całym świecie, a częstotliwość zachorowania stale wzrasta. Pomimo, iż AD znana jest od ponad 100 lat nadal jest chorobą nieuleczalną a stosowane obecnie leki spowalniają jedynie postęp choroby, natomiast nie powodują jej cofnięcia czy zatrzymania jej rozwoju. Etiologia tej choroby jest skomplikowana i wiele czynników ma wpływ na jej rozwój i przebieg. W obrazie mikroskopowym mózgu chorych charakterystyczne jest występowanie pozakomórkowych blaszek amyloidowych, składających się z depozytów beta-amyloidu oraz wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrylarnych, powstałych z ufosforylowanych form białka tau. Wiadomo, że chorobie AD towarzyszy występowanie zmian w wielu układach neuroprzebieżnikowych, jednak utrata funkcji poznawczych u pacjentów z AD jest związana przede wszystkim ze stałym i postępującym uszkodzeniem przekaźnictwa, głównie cholinergicznego, w mózgu i obniżaniem poziomu acetylocholino. Stąd leki powodujące przywrócenie funkcji cholinergicznego korzystnie wpływają na spowalnianie postępu choroby.

Celem naszych badań jest zatem zaprojektowanie i otrzymanie nowych związków, które działając równocześnie na różne cele biologiczne będą prowadziły do zwiększenia poziomu acetylocholino w mózgu. Wybranymi celami biologicznymi są receptory H_3 histaminowe (H_3R), acetylo- i/lub butyrylocholinoesteraza (AChE/BuChE) oraz monoaminoooksydaza typu B (MAO-B). O ile w literaturze znane są przykłady podwójnych ligandów, tj. związków będącymi aktywnymi ligandami receptorów H_3 histaminowych i równocześnie silnymi inhibitorami cholinoesteraz, jak dotąd nie opisano ligandów wykazujących jednoczesną aktywność wobec receptorów H_3 histaminowych i hamujących MAO B.

Receptory H_3 histaminowe występują przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie hamują uwalnianie niektórych neuroprzebieżników w tym acetylocholino. Ponadto prowadzone badania przedkliniczne i kliniczne potwierdzają skuteczność niektórych ligandów tych receptorów w leczeniu zaburzeń poznawczych związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi. Acetylo- (AChE) i butyrylocholinoesteraza (BuChE) to enzymy hydrolizujące acetylocholinę. W mózgu zdrowych ludzi dominuje AChE, a aktywność BuChE jest niewielka, ale w miarę rozwoju choroby AD oraz wraz z wiekiem poziom AChE w różnych regionach mózgu spada, a poziom BuChE stopniowo się zwiększa. Trzy spośród czterech leków stosowanych obecnie w terapii AD to inhibitory AChE. Innym enzymem, którego zwiększoną aktywność zaobserwowano u chorych na AD jest MAO-B. Enzym ten w ośrodkowym układzie nerwowym bierze udział nie tylko w regulacji poziomu neuroprzebieżników (m.in. dopaminy, serotoniny) ale także w procesach prowadzących do uszkodzenia komórek nerwowych w tym neuronów cholinergicznym. Badania wykazały również, że zarówno cholinoesterazy jak i MAO mają wpływ na tworzenie blaszek amyloidowych oraz splotów neurofibrylarnych, charakterystycznych dla AD.

Nowatorski charakter projektu polega na próbie opracowania związków wielofunkcyjnych, które działając na kilka celów równocześnie mogą wpływać na kilka czynników wywołujących chorobę, zwiększając szansę na wyleczenie. Zaproponowana strategia zakłada, że znaczna poprawa przekaźnictwa cholinergicznego w mózgu chorych na AD będzie możliwa dzięki zastosowaniu jednego leku, zamiast kilku, co niewątpliwie obniży ilość działań niepożądanych czy interakcji między różnymi stosowanymi lekami.

W projekcie planowane jest: wspomaganie komputerowo projektowanie nowych połączeń, synteza zaprojektowanych związków oraz badania biologiczne otrzymanych pochodnych. Wykonanie analizy oddziaływań planowanych związków do wybranych celów biologicznym (H_3R , AChE, BuChE i MAO-B) oraz oszacowanie metodami *in silico* ich właściwości fizykochemicznych pozwoli na wyselekcjonowanie potencjalnych, wielofunkcyjnych związków, które następnie zostaną otrzymane metodami syntezy organicznej. Aktywność nowo zsyntetyzowanych związków zostanie potwierdzona w badaniach *in vitro* (powinowactwo do H_3R , hamowanie aktywności AChE, BuChE i MAO-B) a dla najbardziej aktywnych związków (3-5 związków) również w badaniach *in vivo*.

Spodziewanym wynikiem naszego projektu będzie uzyskanie nowych, potrójnych ligandów, które poprzez oddziaływanie na różne cele molekularne będą poprawiały przewodnictwo cholinergiczne a przez to funkcje poznawcze u zwierząt doświadczalnych. Liczymy, że wyniki naszych badań będą miały wkład w poszukiwanie nowych, skutecznych metod leczenia, hamowania a może nawet zapobiegania chorobie Alzheimera.