

Choroba Alzheimera to przewlekłe schorzenie zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego, które prowadzi do otępienia i przedwczesnej śmierci. Charakteryzuje się postępującymi zaburzeniami pamięci, mowy oraz koordynacji ruchowej. Zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszy depresja. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, ponad 30 milionów ludzi na świecie cierpi z powodu choroby Alzheimera. Prognozuje się, że liczba ta ulegnie podwojeniu w ciągu następnych 20 lat z uwagi na postępujące starzenie się społeczeństwa. Przewiduje się także, że choroba Alzheimera będzie należała do najkosztowniejszych schorzeń cywilizacyjnych. Generowane koszty obejmują nie tylko leczenie farmakologiczne, ale także codzienną opiekę i utratę produktywności chorych. Choroba Alzheimera jest rosnącym problemem zdrowotnym, socjalnym oraz ekonomicznym. Niestety jej przyczyna nie została w pełni poznana. Podaje się kilka hipotez, które sugerują wpływ zaburzonego przekazywania cholinergicznego, tworzenia splątków neurofibrylarnych lub akumulacji beta-amyloidu u podstawy przodomózgowia. Jedną z najnowszych hipotez łączy zaburzenia poznawcze z insulinoopornością komórek mózgowych oraz hiperglikemią. Choroba Alzheimera została nawet nazwana cukrzycą typu III, a w badaniach klinicznych ocenia się korzyści płynące ze stosowania doustnych leków hipoglikemizujących w zaburzeniach otępiennych o typie alzheimerowskim. Niemniej jednak, na chwilę obecną nie dysponujemy skutecznymi metodami terapii zaburzeń poznawczych i depresyjnych, występujących w przebiegu choroby Alzheimera.

Złożona patogeneza choroby Alzheimera, nieskuteczność obecnie stosowanych leków oraz dane i prognozy epidemiologiczne, dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń otępiennych na świecie, powodują, że poszukiwanie nowych metod terapii choroby Alzheimera jest jednym z aktualnych kierunków badawczych na całym świecie. Jednocześnie paradygmat „jedna choroba, jeden gen, jeden cel molekularny, jeden lek” traci obecnie na znaczeniu, a skuteczność terapii choroby Alzheimera upatruje się w jednoczesnym oddziaływaniu na kilka celów biologicznych.

Projektowanie ligandów wielofunkcyjnych należy do nowych strategii poszukiwania leków w terapii chorób o złożonej etiologii, zwłaszcza schorzeń neurodegeneracyjnych. Ligandy wielofunkcyjne powstają w wyniku połączenia farmakoforów dwóch lub więcej aktywnych związków. Mają one zapewniać szersze spektrum działania, a w związku z tym większą skuteczność farmakologiczną. Opracowywanie leku wielofunkcyjnego wiąże się z uzyskaniem związku działającego jednocześnie na kilka celów biologicznych przy zachowaniu odpowiedniego stosunku aktywności oraz selektywności względem innych celów molekularnych (tzw. selektywna nieselektywność). Projektowanie ligandów wielofunkcyjnych nie daje gwarancji na znalezienie skutecznych, bezpiecznych leków, jednak stanowi ciekawą alternatywę dla innych metod odkrywania leku. Ligandy wielofunkcyjne dają szansę na wyleczenie pacjenta oraz powstrzymanie procesu chorobowego, ograniczając jednocześnie ryzyko wystąpienia interakcji, ryzyko błędnego dawkowania oraz ilość działań niepożądanych.

Celem niniejszego projektu jest otrzymanie biblioteki nowych ligandów wielofunkcyjnych, anilidowych pochodnych długołańcuchowych amin cyklicznych, wykazujących zdolność oddziaływania z receptorami serotoninowymi 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz hamowania fosfodiesterazy 7 (PDE7) oraz zbadanie ich potencjalnej aktywności prokognitywnej i przeciwdepresyjnej w zwierzęcych modelach zaburzeń funkcji poznawczych i depresji. Zakłada się, że jednoczesna interakcja z receptorami 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz hamowanie PDE7 i wynikający z tego wpływ na transmisję glutaminergiczną, dopaminergiczną i/lub cholinergiczną oraz różne wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnalizacyjne może zwiększyć skuteczność leczenia zaburzeń poznawczych i depresyjnych występujących w przebiegu choroby Alzheimera.

Poszczególne zadania badawcze będą realizowane przez Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk. Plan badań obejmuje zaprojektowanie potencjalnych ligandów receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz inhibitorów PDE7 przy użyciu metod wspomaganych komputerowo, syntezę biblioteki nowych związków przy użyciu metod wspomaganych mikrofalami oraz ocenę aktywności farmakologicznej otrzymanych związków metodami *in vitro* i *in vivo*. Badania powinowactwa i profilu aktywności wewnętrznej wobec receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz zdolności hamowania PDE7 w warunkach *in vitro* pozwolą na wyselekcjonowanie najbardziej interesujących związków do badań behawioralnych w celu określenia ich potencjalnej aktywności prokognitywnej i przeciwdepresyjnej w zwierzęcych modelach zaburzeń funkcji poznawczych i depresji.

W chwili obecnej nie ma leku skutecznie zwalczającego zaburzenia poznawcze oraz depresyjne u chorych na Alzheimera. Z tego powodu poszukiwanie nowych związków wykazujących działanie prokognitywne oraz przeciwdepresyjne stanowi ważny kierunek badań z punktu widzenia społeczeństwa. Zaplanowane badania mogą pozwolić na otrzymanie innowacyjnych związków wykazujących zdolność oddziaływania z receptorami 5-HT_{1A} i 5-HT₇ oraz hamowania PDE7 o potencjalnej aktywności prokognitywnej i przeciwdepresyjnej. Wyniki niniejszego projektu mogą pozwolić na poszerzenie wiedzy na temat patomechanizmu choroby Alzheimera oraz wskazać kierunek dalszych badań nad lekiem w terapii choroby Alzheimera.