

Na początku XX wieku dr Alois Alzheimer opisał *Chorobę zapominania*, dzisiaj znaną jako choroba Alzheimera. Najczęściej kojarzona jest ona z zapominaniem, jednak oprócz tego powoduje zaburzenia myślenia, zachowania, a w ostateczności prowadzi do upośledzenia zdolności wykonywania prostych, codziennych czynności. Pacjenci potrzebują stałej opieki, a w związku z tym choroba dotyka również rodziny i opiekunów. Warto podkreślić, że choroba ta może dotknąć każdego, niezależnie od płci, rasy czy braku historii choroby w rodzinie.

Podczas gdy współczesna medycyna skutecznie radzi sobie z terapią tak poważnych chorób jak choroby serca, infekcje bakteryjne i wirusowe, a nawet różne typy nowotworów, skuteczne leczenie choroby Alzheimera wydają się dzisiaj nieosiągalne. Substancje, które wydają się obiecujące odpadają na różnych etapach badań klinicznych, głównie z powodu braku skuteczności działania. Jedną z przyczyn jest złożony charakter choroby, co oznacza, że istnieje wiele procesów prowadzących do jej rozwoju. Substancje w badaniach klinicznych, które celują w pojedyncze procesy leżące u podstaw choroby okazują się więc nieskuteczne. Obiecującą alternatywą mogą być ligandy wielofunkcyjne, czyli substancje które mogą jednocześnie oddziaływać na wiele procesów.

Najnowsze badania wskazują na dwa procesy, które wydają się kluczowe dla rozwoju choroby Alzheimera, a które nie zostały jeszcze dostatecznie zgłębione. Pierwszym z nich jest patologiczna agregacja hiperfosforylowanego białka tau wewnątrz komórek nerwowych a drugim, przewlekły stan zapalny toczący się w mózgu. Wykazano, że zahamowanie tych procesów może mieć korzystny wpływ na leczenie choroby. Dlatego chcielibyśmy zbadać te dwa procesy i opracować oryginalne ligandy wielofunkcyjne, które hamowałyby równocześnie patologiczną transformację białka tau oraz proces zapalny w mózgu. Cel ten chcemy osiągnąć poprzez hamowanie dwóch istotnych enzymów związanych z opisanymi procesami - GSK-3 β kinazy i IKK- β kinazy.

W ramach projektu na drodze syntezy chemicznej planujemy otrzymać nowo zaprojektowane ligandy wielofunkcyjne, inhibitory GSK-3 β kinazy i IKK- β kinazy. Ich skuteczność zbadamy w szerokim panelu badań *in vitro* powiązanych z procesami prowadzącymi do rozwoju choroby. Dodatkowo odpowiemy sobie na wszelkie istotne pytania pojawiające się w trakcie opracowywania nowych leków dotyczące ich dystrybucji w organizmie (czy docierają do swojego miejsca działania?), metabolizmu (czy nie są zbyt szybko wydalane z organizmu?) i toksyczności (czy są bezpieczne?). Zwieńczeniem będą badania i ocena skuteczności i bezpieczeństwa działania 1-2 nowych związków w zwierzęcych modelach zaburzeń pamięci. Obecnie badania *in vivo* są jedynym sposobem pozwalającym na ocenę działania nowych substancji na pamięć i są nieodzownym etapem projektu. Wszystkie opisane badania prowadzone będą przez interdyscyplinarny zespół doświadczonych naukowców, specjalizujących się w modelowaniu cząsteczkowym, syntezie organicznej, chemii leków, biologii molekularnej oraz farmakologii eksperymentalnej.

Przedstawiony projekt ma na celu otrzymanie nowych ligandów wielofunkcyjnych i zbadanie efektów ich działania na procesy patologiczne towarzyszące chorobie Alzheimera - odkładanie białka tau oraz procesy neurozapalne. Wyniki projektu nie tylko przyczynią się do rozwoju wiedzy, ale będą mogły wyznaczyć nowy kierunek poszukiwań terapii przyczynowej choroby Alzheimera.