

Depresja i zaburzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona i Alzheimera, stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Ich przyczyną jest m.in. zaburzenie funkcjonowania monoaminooksydazy (MAO), enzymu flawinowego katalizującego oksydacyjną deaminację amin biogennych, takich jak serotonina, dopamina, adrenalina i noradrenalina. Na podstawie odmiennej preferencji substratowej oraz swoistych inhibitorów wyróżnia się dwie formy MAO (MAO-A i MAO-B). Inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) stosowane w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wywołują nierzadko szereg skutków ubocznych, które są spowodowane brakiem powinowactwa i selektywności względem jednej z izoform MAO. Dlatego też identyfikacja nowych i selektywnych inhibitorów MAO pozbawionych poważnych skutków ubocznych jest przedmiotem dużego zainteresowania naukowców.

Od wieków rośliny są wykorzystywane w celach leczniczych. Zioła stanowią źródło nowych składników aktywnych, jak również wiodących struktur do opracowywania nowych leków syntetycznych. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że rośliny mogą być ważnym źródłem nowych i selektywnych inhibitorów MAO.

*Viscum album* L. (Santalaceae), potocznie zwana jemiolą europejską, to zimozielny półpasożyt drzew liściastych i iglastych. Zawartość związków aktywnych biologicznie w jemioli zależy od gatunku drzewa żywicielskiego i czasu zbioru, ale zazwyczaj obejmuje lektyny, wiskotoksyny, flawonoidy, kwasy fenolowe, terpenoidy, lignany, kwasy tłuszczowe, sterole, glikozydy fenylopropanoidowe, alkaloidy i polisacharydy. Obecnie preparaty z jemioli stosowane są w dwóch głównych obszarach terapeutycznych, w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych oraz w onkologii. Jednakże w medycynie ludowej *Viscum album* L. była stosowana również w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak padaczka, histeria, bezsenność, pobudliwość nerwowa, nerwobóle, bóle i zawroty głowy, zmęczenie. Zalecane również było stosowanie jemioli w połączeniu z innymi ziołami, takimi jak tarczycza czy kozłek. Kilka współczesnych badań wykazało również, że terapia uzupełniająca preparatami z jemioli wydaje się poprawiać jakość życia pacjentów cierpiących na nowotwory. Obserwowano u nich poprawę w zakresie parametrów takich jak zmęczenie, sen, depresja i odczuwanie lęku. Niemniej jednak preparaty z jemioli nie są stosowane we współczesnej medycynie w chorobach neurologicznych, co wynika z braku badań naukowych na ten temat. Zgodnie z naszą aktualną wiedzą, ekstrakty z jemioli jak również zawarte w niej związki nie były dotąd badane w kierunku właściwości inhibitujących enzymy MAO-A i MAO-B.

Celem projektu jest poparcie tezy, że jemiola może być źródłem nowych związków działających jako inhibitory MAO. Gdy potwierdzimy tezę, że ekstrakty z ziela jemioli jak również ich frakcje wykazują działanie na enzymy MAO, wyselekcjonowane związki zostaną poddane badaniom w celu ustalenia ich struktury a następnie w testach *in vitro* zostanie ustalony mechanizm ich oddziaływania z enzymami MAO-A i MAO-B. Innowacyjną częścią badań jest wykorzystanie *Galleria mellonella* jako organizmu modelowego do badania wyselekcjonowanych związków *in vivo*. Coraz częściej w poszukiwaniu nowych, aktywnych związków wykorzystywane są bezkręgowce, co jest w zgodzie z zasadą 3R dotyczącą ograniczania liczby zwierząt stosowanych w badaniach, w drodze zastępowania badań na zwierzętach, zmniejszania liczby stosowanych zwierząt, a także bardziej efektywnego ich wykorzystania (replacing, reducing, refining). Uważamy, że podanie wybranych z jemioli związków larwom *Galleria mellonella* doprowadzi do inhibicji enzymów MAO-A i MAO-B, a tym samym do wzrostu poziomu serotoniny i dopaminy.

Projekt może zaowocować nowymi preparatami farmaceutycznymi zawierającymi standaryzowane ekstrakty z jemioli lub ekstrakty wzbogacone w określone związki bioaktywne, które mogłyby znaleźć zastosowanie jako terapia uzupełniająca w leczeniu depresji i zaburzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroby Parkinsona i Alzheimera. Ponadto projekt może doprowadzić do wykrycia nowych związków, które mogłyby być bezpośrednio stosowane jako substancje czynne w innowacyjnych lekach lub mogłyby stać się wiodącymi strukturami do projektowania, syntezy i rozwoju nowych innowacyjnych leków o ulepszonej aktywności terapeutycznej lub zmniejszonej toksyczności.