

Choroby neurodegeneracyjne (ND) są związane z zaburzeniami prawidłowego funkcjonowania neuronów w ludzkim mózgu. Schorzenia te są nieuleczalne i coraz bardziej powszechne. W większości dotyczą osób powyżej 60 roku życia i nadal, mimo wielu zaawansowanych badań, nie udało się znaleźć leków umożliwiających ich całkowite wyleczenie lub choćby skuteczne powstrzymanie rozwoju. ND są chorobami śmiertelnymi, na rozwój i przebieg których ma wpływ wiele czynników. Dowiedziono, że ważną rolę odgrywają tu różne neuroprzekaźniki działające poprzez odpowiednie receptory. Do takich receptorów należą m.in. receptory serotoniny 5-HT₆ (5-HT₆R), które występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie odgrywają ważną rolę w procesach pamięciowych i regulacji funkcji poznawczych. Niezmiernie ważne w patologii ND są również kinazy, czyli białka, których pobudzenie aktywuje liczne ścieżki sygnałowe w organizmie. Kluczową do indukcji nekroptozy, tj. zaprogramowanej genetycznie śmierci komórki, jest kinaza RIPK1. Zwiększone występowanie zjawiska nekroptozy obserwowane jest szczególnie w przebiegu choroby Alzheimera (AD). Badania naukowe pokazują, że hamowanie 5-HT₆R, jak również blokada kinazy RIPK1 mogą mieć korzystny wpływ na terapię ND, w tym AD.

Nasz projekt jest w pełni nowatorski, gdyż nie ma jeszcze w literaturze opisanych tzw. dualnych inhibitorów 5-HT₆R/RIPK1, czyli związków działających na oba te cele terapeutyczne jednocześnie. Nasze wstępne badania pozwoliły na otrzymanie związku KCH-1, podwójnego inhibitora 5-HT₆R/RIPK1, który został wybrany w tym projekcie jako struktura wiodąca do dalszych zaplanowanych modyfikacji. Ponadto wybraliśmy drugą strukturę wiodącą WH-18 – połączenie hybrydowe opisanego w literaturze silnego inhibitora RIPK1 – związku PN-10 oraz KMP-10 - antagonisty 5-HT₆R, silnie odwracającego zaburzenia pamięci u szczurów. W ramach tego multidyscyplinarnego projektu planujemy wykorzystywać komputerowo wspomaganą projektowanie nowych związków, syntezę organiczną wyselekcjonowanych struktur (w tym syntezę związków m.in. z siarką lub selenem) oraz kompleksowe badania farmakologiczne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. W badaniach *in vitro* planujemy: ocenę powinowactwa do 5-HT₆R, określenie profilu aktywności wobec tego receptora (agonista/antagonista), oszacowanie zdolności do hamowania nekroptozy oraz powinowactwa do RIPK1 przy użyciu termoforezy mikroskalarnej, a także oznaczenie aktywności neuroprotekcijnej wybranych związków. Ponadto wykonane zostaną dodatkowe badania (bio)chemiczne oraz analiza parametrów wpływających na absorpcję, dystrybucję, metabolizm czy toksyczność. Związki wyselekcjonowane w testach *in vitro* zostaną przebadane w modelach zwierzęcych w celu określenia ich zdolności do odwracania zaburzeń pamięci i poprawy funkcji poznawczych w testach behawioralnych. Dla najbardziej obiecujących struktur zostaną również wykonane testy oceniające ich parametry farmakokinetyczne *in vivo*. Projekt będzie realizowany przy współpracy z Uniwersytetem Saarland w Niemczech i Uniwersytetem w Niteroi w Brazylii (synteza niektórych związków z selenem lub siarką) oraz z Uniwersytetem Sapienza w Rzymie we Włoszech (badania nad mechanizmami neuroprotekcji).

Wyniki naszych badań zostaną wykorzystane do przeprowadzenia analizy zależności struktura-aktywność, opisane w publikacjach oraz przedstawiane na konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych. Mamy nadzieję, że znacząco przyczynią się one do rozwoju światowych działań ukierunkowanych na poszukiwanie nowych skutecznych leków przeciw chorobom neurodegeneracyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimera.