

Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) to nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna prowadząca do śmierci w przeciągu kilku lat od momentu diagnozy. Choroba ta dotyka głównie osoby w wieku powyżej 65 roku życia. Jednak liczba chorych wciąż rośnie, a szacunkowe dane pokazują, że do 2030 roku dotknie ona 65,7 milionów ludzi na całym świecie. Jej objawy to między innymi: utrata pamięci, postępujące zaburzenia poznawcze, zmiany osobowości, zaburzenia zachowania oraz dezorientacja. Choroba charakteryzuje się głównie śmiercią neuronów cholinergicznym (prowadzącą do obniżenia poziomów neurotransmitera acetylocholino w mózgu), stresem oksydacyjnym, zwiększonym poziomem mediatorów stanu zapalnego oraz odkładaniem się złogów β -amyloidu. Istnieje kilka hipotez dotyczących przyczyn jej powstania (między innymi hipoteza cholinergiczna, amyloidowa oraz hipoteza białka tau). Choć istotnym czynnikiem ryzyka jest podeszły wiek (najczęściej spotyka się ją u osób powyżej 65 roku życia), przyczyną tej choroby może być również: udar, nadciśnienie, choroby serca, hipercholesterolemia, a także czynniki genetyczne. Ciągły wzrost liczby chorych u których diagnozowana jest choroba Alzheimera, brak leków odwracających skutki tego schorzenia i niedoskonałe leki hamujące jedynie rozwój choroby są powodem konieczności poszukiwania nowych rozwiązań, które zapewnią choremu odpowiednią farmakoterapię. Upośledzenie funkcji poznawczych i utrata pamięci są najczęściej spowodowane zmniejszonym poziomem neuroprzekaźnika – acetylocholino oraz pojawieniem się blaszek starczych w mózgu chorych. Dlatego obecna farmakoterapia opiera się na hipotezie dotyczącej zmniejszonej ilości tego neuroprzekaźnika. Pomimo licznych badań, na rynku farmaceutycznym dostępnych jest tylko kilka leków: rywastygmina, donepezyl, galantamina (będących inhibitorami acetylocholinoesterazy) oraz memantyna (antagonista receptora NMDA), służących do objawowego leczenia tej choroby. Inhibitory acetylocholinoesterazy zwiększają stężenie acetylocholino, przez co wykorzystywane są w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci AD. Przez wiele lat jednym z podstawowych leków do leczenia choroby Alzheimera była takryna, jednak została wycofana z rynku między innymi ze względu na działania niepożądane. Wielu naukowców z różnych ośrodków badawczych na całym świecie cały czas pracuje nad modyfikacjami pochodnych takryny jako struktury wiodącej, a wyniki ich badań świadczą o tym, że jest to temat rozwojowy, dający obiecujące wyniki i pokazujący nowe właściwości pochodnych tego układu. Badania skupiają się na uzyskaniu nowych związków tzw. hybryd, będących ligandami wielofunkcyjnymi. Łączą one w sobie dwie cząsteczki – inhibitor acetylocholinoesterazy oraz inny związek, którego właściwości mogą być wykorzystane w leczeniu innych patomechanizmów choroby Alzheimera. Dzięki takiemu rozwiązaniu, hybrydy mogą mieć wielokierunkowe działanie oraz mniej działań niepożądanych takie jak np. brak hepatotoksyczności ze względu na zablokowanie grupy aminowej przez dodatkowym podstawnikiem. Głównym celem projektu jest zaprojektowanie, synteza oraz analiza *in silico*, analiza właściwości biologicznych *in vitro*, a następnie *in vivo* innowacyjnych ligandów wielofunkcyjnych jako potencjalnych związków skutecznych w diagnostyce i terapii choroby Alzheimera. Innowacyjne ligandy wielofunkcyjne zostaną zsyntetyzowane w oparciu o dotychczasową wiedzę dotyczącą projektowania nowych związków. Analiza zależności struktura-aktywność będzie pomocnym narzędziem w wyborze potencjalnie aktywnych związków do terapii AD. Przy projektowaniu nowych struktur wzięto pod uwagę wiele czynników i jest wysoce prawdopodobne, że będą one bardzo aktywne. W projekcie zostanie zbadany wielokierunkowy mechanizm działania innowacyjnych ligandów wielofunkcyjnych w badaniach *in vitro*. Na podstawie wyników badań aktywności wyselekcjonowane zostaną hybrydy dla których wykonane zostaną podstawowe testy behawioralne *in vivo*. Prowadzone badania będą ukierunkowane na różne szlaki zaangażowane w rozwój choroby Alzheimera. Projekt dostarczy wielu nowych informacji, które będą mogły znaleźć zastosowanie w farmakoterapii choroby Alzheimera oraz będą źródłem inspiracji naukowych dla naukowców z całego świata. Kluczowe jest inwestowanie w badania mające na celu zrozumienie przyczyn demencji i znalezienie metody leczenia w celu wyeliminowania choroby Alzheimera.