

Rozwój współczesnej farmakoterapii zaowocował wprowadzeniem wielu, skutecznych terapii schorzeń, uznawanych dotychczas za nieuleczalne. Ogromne środki zostały zaangażowane w walkę z chorobami, których leczenie stanowi największą potrzebę ludzkości takich jak: nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz choroby o podłożu autoimmunologicznym. W ostatnich latach obserwuje się coraz więcej trudności w poszukiwaniu skutecznych leków chorób związanych z ośrodkowym układem nerwowym. Tymczasem potrzeba tutaj jest wzrastająca: coraz więcej osób cierpi na depresję, miewa napady lęku, zapada na chorobę Parkinsona czy zostaje dotkniętych jedną z wielu odmian epilepsji. Co gorsze, takie schorzenia jak choroba Alzheimera czy choroba Huntingtona pozostają wciąż nieuleczalne. Schorzenia te, to niewątpliwie trudny obszar poszukiwań dla naukowców, a opracowanie nowych leków związanych z ośrodkowym układem nerwowym, to wielkie wyzwanie, które chcemy podjąć wraz z tym projektem. Wierzmy, że podstawą sukcesu w poszukiwaniu nowych terapii nie tylko ośrodkowego układu nerwowego, jest odkrywanie i eksplorowanie nowych celów biologicznych. Naszą uwagę skupiła grupa transporterów związanych z jedną z najważniejszych cząsteczek w organizmie czyli kwasem γ -aminomasłowym (GABA), będącym neuroprzekaznikiem hamującym pobudzenie. Transportery GABA (GAT), mają za zadanie unieczynnianie znajdującego się w szczelinie synaptycznej i aktywującego odpowiednie receptory GABA, poprzez jego resorpcję do komórki nerwowej, gdzie ulega metabolizmowi. Obecnie znane są cztery podtypy GAT (GAT1, BGT1, GAT2 i GAT3), ale w ośrodkowym układzie nerwowym wyraźnie dominują dwa z nich, mianowicie GAT1 i GAT3. O GAT1 współczesna nauka wie już bardzo dużo, znana jest jego lokalizacja, funkcjonalność, a przede wszystkim efekty terapeutyczne jego zahamowania. Były one na tyle korzystne, że związek hamujący GAT1 wprowadzono na stałe do terapii padaczki, pod nazwą tiagabina. Z kolei wiedza o GAT3 wciąż jest stosunkowo niewielka i pozostaje on, z jednej strony słabo zbadanym celem biologicznym, a z drugiej wielkim wyzwaniem dla współczesnej chemii medycznej, przed którym stoimy. Pewna wiedza, którą obecnie posiadamy, wskazuje na duże różnice w dystrybucji i funkcjonalności między GAT 1 i GAT 3. Korzyści z jego blokowania mogą być zatem nie tyle większe co inne w porównaniu do tych towarzyszących hamowaniu GAT1. W przedstawionym projekcie, chcemy umożliwić poznanie funkcji i potencjału terapeutycznego poprzez stworzenie skutecznych narzędzi farmakologicznych będących silnymi i selektywnymi w stosunku do innych podtypów GAT inhibitorami GAT3. Oprócz tego, chcielibyśmy sprawdzić ich skuteczność, w wybranych, najbardziej prawdopodobnych modelach zwierzęcych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego.

W ramach prac wstępnych poprzez badanie przesiewowe wybranych z naszej bazy związków, udało nam się znaleźć związek hamujący GAT3 selektywnie w stosunku do innych podtypów. Jego aktywność jest na tyle wysoka, że przewyższa wszystkie znane dotychczas selektywne inhibitory GAT3, jednak wciąż za słaba, by mówić o efektywnym narzędziu farmakologicznym, który może stać się załącznikiem przyszłych terapii. Niewątpliwie, związek ten stanowi jednak doskonały punkt wyjściowy do projektowania kolejnych związków, poprzez wprowadzanie do niego korzystnych modyfikacji, co z pewnością stanowi duży atut naszego projektu i minimalizuje ryzyko. W kolejnym etapie projektu mamy zamiar drogą syntezy organicznej otrzymać zaprojektowane związki, które w następnej kolejności zostaną przebadane pod kątem ich zdolności hamowania GAT w warunkach *in vitro* (poza organizmem żywym). Dzięki temu, otrzymamy pełen profil inhibicyjny dla naszych związków oraz informacje nie tylko o ich aktywności wobec GAT3, ale także o selektywności w stosunku do innych podtypów. Kolejne zadanie będzie dotyczyło oceny najaktywniejszych związków pod kątem ich przewidywanej farmakokinetyki i toksyczności *in vitro*. Zbadamy zdolności przenikania przez błony biologiczne, co jest bardzo ważne z punktu widzenia penetracji do ośrodkowego układu nerwowego i sięgania celu, jak również stabilność metaboliczną i potencjał występowania interakcji międzylekowych. W ramach wstępnej oceny bezpieczeństwa, oznaczymy także cytotoksyczność i hepatotoksyczność związków oraz brak ich oddziaływań z anty-celami, czyli białkami, z którymi interakcje są głównym źródłem poważnych działań niepożądanych. Na tym etapie wybierzemy pięć, najbardziej obiecujących związków, dla których rozpoczniemy badania w modelach *in vivo*. W tym celu ponownie zsyntetyzujemy je w ilości i czystości odpowiednich do takich badań, a następnie wykonamy badania farmakokinetyczne na myszach, które posłużą ocenie zachowania związków w organizmie i ich dystrybucji. Spośród testowanych związków, wybierzemy 1-2, które zostaną poddane badaniom farmakodynamicznym, mającym na celu sprawdzenie potencjału terapeutycznego selektywnych inhibitorów GAT3 w stronę najbardziej prawdopodobnych kierunków działania. Z racji bliskiego związku etiopatogenezy z zaburzeniami układu GABAergicznego, wytypowaliśmy sprawdzenie korzystnego działania związku w modelach zwierzęcych: epilepsji, bólu neuropatycznego oraz lęku.

Tak więc spodziewanym efektem projektu, będzie uzyskanie selektywnych inhibitorów GAT3, które pozwolą na zdobycie cennej wiedzy o tym podtypie transportera, a przede wszystkim wskażą możliwości wykorzystania jego hamowania w terapii niektórych chorób ośrodkowego układu nerwowego.