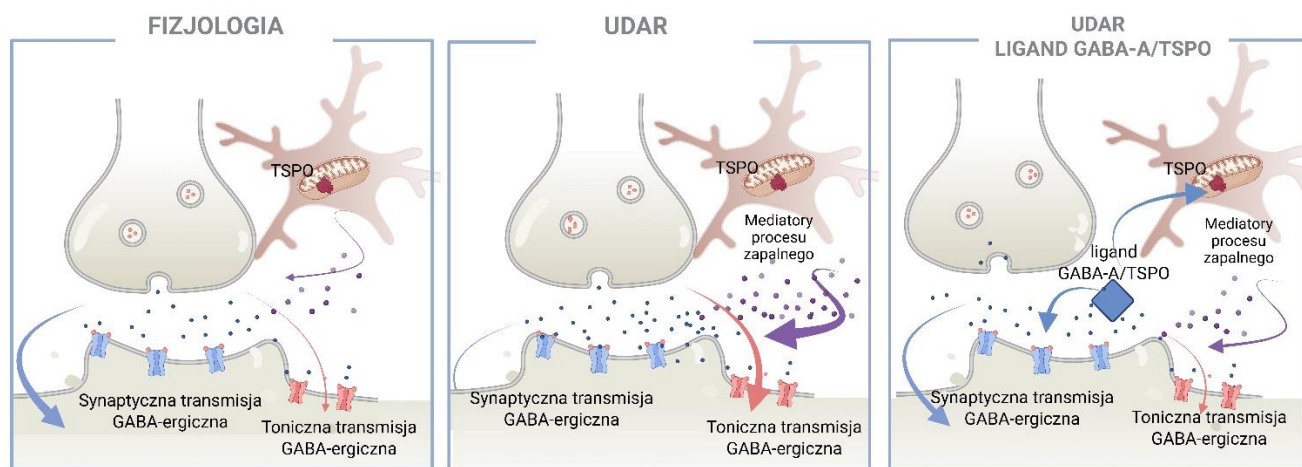


STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Udar niedokrwienny mózgu wciąż pozostaje **jedną z najczęstszych przyczyn zgonów i trwałej niepełnosprawności** na świecie u osób dorosłych. Mimo ogromnego postępu w medycynie wciąż pozostaje chorobą, wobec której **brakuje skutecznych metod leczenia farmakologicznego**. Obecnie dostępna terapia jest skuteczna jedynie w bardzo wąskim oknie czasowym bezpośrednio po udarze, co znacząco ogranicza liczbę pacjentów, którzy mogą z niej skorzystać.

Dotychczas większość strategii badawczych koncentrowała się na ochronie neuronów w ostrej fazie udaru. Choć wiele związków wykazywało obiecujące działanie w modelach eksperymentalnych, żaden nie wpływał istotnie się na poprawę stanu pacjentów w badaniach klinicznych. Jednym z powodów jest fakt, że udar uszkadza nie tylko neurony, ale również komórki glejowe takie jak: astrocyty i mikroglej, których przewlekła dysfunkcja znacząco ogranicza proces zdrowienia. W ostatnich latach uwagę badaczy przyciąga rola układu GABA-ergicznego, który odpowiada za regulację pobudliwości neuronalnej. Po udarze dochodzi do istotnego zaburzenia równowagi między synaptyczną, a toniczną sygnalizacją GABA. Nadmiernie nasilona sygnalizacja toniczna, prowadzi do nadmiernego hamowania neuronów i ogranicza ich zdolność do tworzenia nowych połączeń. Jednocześnie badania kliniczne wskazują, że leki wzmacniające **synaptyczną transmisję GABA-ergiczną**, mogą u części pacjentów **poprawiać funkcje neurologiczne**. Sugeruje to, że **precyzyjna modulacja GABA-ergiczna** może **wspierać procesy regeneracyjne zachodzące w mózgu po udarze**. Równocześnie badania wykazały, że jednym z głównych czynników hamujących regenerację jest długotrwałe utrzymujący się stan zapalny. Białkiem zaangażowanym w ten proces jest **TSPO**, którego ilość wzrasta w aktywowanych komórkach glejowych i które odgrywa **ważną rolę w regulowaniu odpowiedzi zapalnych (Schemat 1)**.



Schemat 1. Mechanizm działania dualnych ligandów GABA-A/TSPO.

W ramach projektu planowane jest **opracowanie biblioteki innowacyjnych ligandów działających jako dualne modulatory receptorów GABA-A oraz białka TSPO**, a następnie szczegółowa charakterystyka ich właściwości molekularnych oraz profilu bezpieczeństwa. Otrzymane związki zostaną poddane analizom fizykochemicznym oraz szerokiemu panelowi badań biologicznych obejmujących testy in vitro. Zostanie oceniona ich aktywność neuroprotektoryjna w komórkowym modelu udaru niedokrwiennego oraz ich potencjał przeciwzapalny, mierzony zmianami poziomów cytokin i chemokin. Uzyskane wyniki pozwolą na wytypowanie najlepszego związku, który następnie zostanie poddany szczegółowym badaniom farmakokinetycznym oraz ocenie jego aktywności w zwierzęcym modelu udaru niedokrwiennego mózgu, co umożliwi potwierdzenie jego potencjału terapeutycznego.

Celem projektu jest **opracowanie innowacyjnej strategii terapeutycznej**, która wykracza poza klasyczne podejścia skoncentrowane jedynie na ograniczaniu uszkodzeń w ostrej fazie udaru, koncentrując się na **modulacji mechanizmów odpowiedzialnych za długotrwałą regenerację i odzyskiwanie funkcji neurologicznych**. Takie ukierunkowanie badań może stworzyć podstawy dla przyszłych interwencji terapeutycznych wspierających długofalową poprawę funkcji motorycznych oraz wzmacnianie procesów neuroplastyczności, kluczowych dla powrotu do sprawności po udarze.