

Alarmujące statystyki odnośnie udaru mózgu, klasyfikują go jako jedną z najczęstszych przyczyn przedwczesnych zgonów w Unii Europejskiej oraz **najczęstszą przyczynę długotrwałej niepełnosprawności i kalectwa wśród osób dorosłych**. Szacuje się, że tylko **co czwarty chory po udarze może wrócić do życia zawodowego**, co oznacza wydatkowanie ogromnych środków na leczenie oraz utrzymanie chorych, którzy nie powrócili do pełnej sprawności. Pomimo wielu dekad badań przedklinicznych i klinicznych, żaden środek farmakologiczny nie został zatwierdzony i wprowadzony do leczenia zaburzeń neurologicznych, będących skutkiem udaru mózgu. **Istnieje zatem ogromna potrzeba poszukiwania nowych strategii terapeutycznych promujących rekonwalescencję po udarze niedokrwiennym i pozwalającym pacjentom powrócić do aktywności.**

Jednym z intrygujących zjawisk w ośrodkowym układzie nerwowym jest tzw „strefa penumbry czyli tkanka około-zawałowa”, w której odpowiednio wcześniej zainicjonowana terapia, promująca odpowiednią neurotransmisję, może przywrócić prawidłowe funkcjonowanie neuronów.

Udar niedokrwienny mózgu powstaje w wyniku zablokowania przepływu krwi w naczyniu mózgowym. W wyniku niedotlenienia, w miejscu w którym dopływ krwi został przerwany, powstaje miejscowa martwica, a tkanka otaczająca ten obszar to właśnie „**rejon penumbry**”. W tym obszarze krew dociera w ograniczonej ilości, w wyniku czego powoli dochodzi do uruchomienia kolejnej kaskady procesów patologicznych obejmujące zmiany biochemiczne, neurozapalenie, jak również aktywację patologicznej neurotransmisji między innymi **tzw. tonicznego prądu GABA-ergicznego**.

W wyniku podjętych interwencji terapeutycznej w ostrej fazie udaru, przepływ krwi powraca, powoli żywotność tkanki w obszarze penumbry zostaje przywrócona, **ale pierwotnie zainicjonowane zmiany patologiczne w tym obszarze nie cofają się tak łatwo**. Faza naprawy w rejonie penumbry trwa od kilku dni do kilku miesięcy. Jeżeli zostanie podany odpowiedni środek, który pomoże przywrócić prawidłową neurotransmisję (fazową sygnalizację GABA-ergiczną), i jednocześnie może zmniejszyć neurozapalenie, możemy wpłynąć na regenerację w tym rejonie i przywrócić prawidłowe funkcjonowanie neuronów. Jeżeli nie podjęte zostaną żadne działania terapeutyczne w strefie penumbry, zaraz po wystąpieniu udaru niedokrwiennego, ten obszar z czasem przeistoczy się w martwicę i pogłębi zaburzenia neurologiczne.

Wcześniejsze badania naszego zespołu, jak również innych jednostek badawczych dowodzą, iż nasilenie **tzw. fazowej transmisji GABA-ergicznej**, pozwalającej jednocześnie zredukować patologiczną, toniczną transmisję GABA-ergiczną w obszarze penumbry, może szybko przywrócić prawidłowe funkcjonowanie neuronów i zredukowanie zaburzeń neurologicznych u zwierząt doświadczalnych. Z kolei nasilenie fazowej-transmisji GABA-ergicznej jest możliwe po przez selektywną modulację receptora $\alpha 1$ -GABA-A. **Dlatego celem projektu jest opracowanie selektywnych cząsteczek, które łącząc się z receptorem $\alpha 1$ -GABA-A, będą w stanie nasilić fazową sygnalizację GABA-ergiczną, zredukować obszar penumbry, przywrócić prawidłowe funkcjonowanie neuronów i zredukować zaburzenia neurologiczne będące wynikiem udaru.** W projekcie zamierzamy również po raz pierwszy zweryfikować, hipotezę, iż ligandy receptora GABA-A mogą redukować proces neurozapalny, powstający po udarze mózgu. Opracowane przez nas nowe cząsteczki zostaną przebadane w szerokim panelu badań *in vitro* i *in vivo*, które pozwolą uzyskać szeroką informację na temat efektu terapeutycznego tych cząsteczek w udarze niedokrwiennym.

Podjmując tematykę dotyczącą poszukiwania selektywnych ligandów receptora **$\alpha 1$ -GABA-A, które mogą korzystnie wpłynąć na redukcję zaburzeń neurologicznych, eksplorujemy stosunkowo słabo poznane kierunki badawcze, które w przyszłości będą pomocne w poszukiwaniu nowych metod terapii zaburzeń neurologicznych będących wynikiem udaru niedokrwiennego. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że od ponad dwóch dekad nie dokonano żadnego przełomowego odkrycia, jeśli chodzi o farmakoterapię zaburzeń neurologicznych po udarze.**