Wpływ drogi przyjęcia nowych substancji psychoaktywnych na ich profil metaboliczny

Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii otrzymało już ponad 790 zgłoszeń o pojawieniu się nowych substancji psychoaktywnych (NSP). Związki te są swobodnie rozprowadzane na rynku unijnym, jako „legalna" alternatywa dla narkotyków. Handlarze NSP omijają zakazy antynarkotykowe, nieznacznie modyfikując budowę związku kontrolowanego. Zabieg taki prowadzi do powstania związku o innej strukturze, wciąż posiadającego właściwości psychoaktywne, ale – co warto podkreślić – o nieznanej do końca toksyczności i wpływie na zdrowie i życie człowieka.

Wzrost liczby śmiertelnych zatruć z powodu przedawkowania NSP stał się jednym z najbardziej aktualnych problemów społecznych oraz zagrożeń dla zdrowia publicznego w UE. Powszechnie używane testy, przeznaczone do wykrywania klasycznych narkotyków, okazały się relatywnie mało użyteczne przy diagnostyce zatruć NSP. Niepoprawna identyfikacja NSP prowadzi do niewłaściwej diagnozy lekarskiej i nieprawidłowego leczenia lub do określenia błędnej przyczyny zgonu.

Dodatkowym wyzwaniem dla toksykologów sądowych i klinicznych jest także identyfikacja produktów metabolizmu NSP wydalanych z najczęstszym materiałem biologicznym do badania narkotyków – moczem. W materiale tym metabolity NSP zwykle są obecne w znacznie wyższych stężeniach niż przyjęta substancja. Procesy metaboliczne mogą być również modyfikowane przez różne profile używania np. różne drogi przyjmowania tej same substancji (doustna, donosowa, palenie, inhalacja) lub użycie wielu substancji psychoaktywnych na raz. Chociaż wątroba jest podstawowym organem metabolizmu leków i narkotyków, enzymy metabolizujące są obecne również w innych tkankach jak płuca, mózg, nerki, skóra, jelita. Niektóre enzymy występują wybiórczo lub nawet wyłącznie w tych tkankach.

W związku z tym, głównym celem projektu jest badanie *in vitro* wątrobowego i pozawątrobowego metabolizmu, zaproponowanie ścieżek metabolicznych najnowszych NSP, dla których raportowano różne drogi podania oraz porównanie tych ścieżek zależnie od ludzkich preparatów tkankowych, w których zachodziła biotransformacja. Przypuszczamy, że droga podania badanych NSP może wpływać na ich profil metaboliczny. Poznanie struktury metabolitów NSP – dokonane w warunkach laboratoryjnych – może przyczynić się do identyfikacji źródeł zatrucia organizmu oraz właściwej oceny ryzyka toksykologicznego.

Cele projektu zostaną zrealizowane poprzez:

- tworzenie potencjalnych metabolitów NSP za pomocą symulacji komputerowej;
- inkubację *in vitro* wybranych NSP z różnymi rodzajami ludzkich preparatów tkankowych,
- ocena stabilności metabolicznej i parametrów farmakokinetycznych; oraz wytworzenie metabolitów NSP;
- identyfikację metabolitów NSP metodą wysokorozdzielczej spektrometrii mas;
- potwierdzenie struktur otrzymanych metabolitów za pomocą zaawansowanych technik analitycznych;
- badanie wpływu użycia wielu substancji psychoaktywnych na raz na ich metabolizm;
- analizę szlaków metabolicznych wybranych NSP zależnie od miejsca biotransformacji.

Przeprowadzone badania pozwolą na ustalenie i opisanie nieznanych do tej pory struktur oraz wypełnią lukę pomiędzy wykryciem nowych substancji na rynku a ich identyfikacją u osób hospitalizowanych. Uważamy, że na podstawie badań metabolicznych *in vitro* możliwe będzie prognozowanie obecności charakterystycznych metabolitów w moczu, uznanych za tzw. markery zatrucia NSP. Wyniki projektu mogłyby zostać włączone do badań próbek biologicznych w laboratoriach toksykologicznych oraz ułatwić wykrywanie i identyfikację substancji psychoaktywnych odpowiedzialnych za zatrucia, co ma kluczowe znaczenie dla zdrowia publicznego. Jeśli w wyniku projektu wskazane zostaną różnice w metabolizmie w zależności od tkanki, nowe podejście w badaniach metabolizmu NPS mogłoby zostać przedstawione oraz klucz do identyfikacji nowych czynników wpływających na losy NPS w organizmie.