

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych mgr. Łukasza Fijałkowskiego pt.: *Badanie potencjalnego mechanizmu działania analgetycznego wybranych kompleksów analogów kwasu 4-aminobutanowego z izoformą 1 ludzkiego białka-transportera GABA (hGAT1)*

Kwas γ -aminomasłowy (GABA) jest jednym z głównych hamujących neuroprzekaźników w mózgu i rdzeniu kręgowym człowieka. Szacuje się, że 30% wszystkich połączeń synaptycznych w mózgu człowieka to synapsy GABAergiczne, przez co GABA ma znaczący wpływ na przekazywanie sygnałów w całym ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W trakcie depolaryzacji błony presynaptycznej neuronu GABA jest uwalniane do szczeliny synaptycznej. Następnie przy pomocy specyficznych kanałów błonowych - transporterów kwasu γ -aminomasłowego (GAT) GABA jest powrotnie transportowane do zakończeń presynaptycznych neuronów oraz astrocytów otaczających przestrzeń międzysynaptyczną. Od długiego czasu leki przeciwpadaczkowe są stosowane jako leki wspomagające leczenie bólu neuropatycznego. Ból neuropatyczny jest to przewlekłe schorzenie, które jest wynikiem uszkodzenia lub patologicznych zmian w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym. Szacuje się, że w około 40% przypadków pacjentów cierpiących z powodu bólu neuropatycznego aktualnie dostępna terapia jest nieskuteczna. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych możliwości terapii bólu neuropatycznego różnego pochodzenia. Wielu badaczy podejmowało tematykę aktywności przeciwbólowej inhibitorów wychwyty zwrotnego GABA. Niestety, nadal liczba odkrywanych nowych leków, szczególnie w leczeniu bólu neuropatycznego i szczegółowe dane odnośnie mechanizmów działania inhibitorów GAT są niezadawalające.

W celu potwierdzenia wpływu GAT na mechanizm powstawania bólu neuropatycznego zbadano oddziaływanie wybranych substancji z modelem ludzkiego białka-transportera GABA (hGAT1). Analizy prowadzono z wykorzystaniem chemicznych metod obliczeniowych *in silico*. Ponadto, aby ocenić rolę hGAT1 w leczeniu bólu przewlekłego przeprowadzono badania *in vivo* na kilku zwierzęcych modelach bólu neuropatycznego u myszy. W toku przeprowadzonych badań stwierdzono, że analizowane pochodne GABA wiążą się z centrum aktywnym transportera hGAT1.

Przeprowadzone eksperymenty potwierdzają, że działanie przeciwpadaczkowe oraz przeciwbólowe badanych związków może mieć ścisły związek z oddziaływaniem na hGAT1. Dodatkowo badania *in vivo* z wykorzystaniem tiagabiny potwierdzają udział hGAT1 w regulowaniu progu nocycepcji w bólu neuropatycznym.

Łukasz Fijałkowski