

Termin „padaczka” („epilepsja”) obejmuje grupę zaburzeń neurologicznych, których wspólnym cechem stanowi predyspozycja do występowania czasowych zaburzeń czynności mózgu, tzw. napadów. W zależności od typu padaczki napady mogą manifestować się w różny sposób, czysto jednak ich charakterystyczny objaw stanowi drgawki [1].

Padaczka charakteryzuje się stosunkowo dużym rozpowszechnieniem (ok. 1% populacji światowej) [2]. Pomimo dostępnego na rynku szerokiej gamy leków przeciwpadaczkowych o różnych mechanizmach działania, wysoki odsetek pacjentów nie uzyskuje w trakcie terapii satysfakcjonującej poprawy, a u wielu z nich diagnozowana jest tak zwana padaczka lekooporna [3]. Z tego powodu poszukiwanie nowych związków wykazujących działanie przeciwdrgawkowe stanowi ważny kierunek badań z punktu widzenia społeczeństwa. Szczególnie istotne jest poszukiwanie nowych punktów uchwytu dla leków oraz nieodkrytych dotychczas mechanizmów działania antyepileptyków.

Astrocyty należą do komórek glejowych obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Ich udział w procesach fizjologicznych, jak i w przebiegu chorób, stał się w ostatnich latach przedmiotem intensywnych badań. Dowiedziono między innymi udziału astrocytów w powstawaniu oraz rozprzestrzenianiu się napadów padaczkowych [4], a także wpływu dostępnych na rynku leków przeciwpadaczkowych na funkcje astrocytów [5]. Pozyskane wyniki zwróciły uwagę na astrocyty jako potencjalny cel dla nowych związków przeciwdrgawkowych.

Celem projektu jest synteza chemiczna 20 nowych związków, ocena ich aktywności przeciwdrgawkowej *in vivo* oraz zbadanie ich właściwości *in vitro*. Plan badań obejmuje między innymi analizy cytotoksyczności w stosunku do linii astrocytów ludzkich, a także zbadanie wpływu aktywnych związków na procesy komórkowe związane z patogenezą padaczki. Badane związki będą pochodnymi piperazyny i/lub aminoalkanoli, a ich struktury zostaną zaprojektowane na podstawie dostępnej literatury oraz wyników badań uzyskanych w Zakładzie Chemii Bioorganicznej UJ CM.

Wyniki uzyskane w ramach prezentowanego projektu pozwolą na poszerzenie wiedzy na temat potencjalnego udziału mechanizmów astrocytarnych w aktywności przeciwdrgawkowej pochodnych piperazyny i aminoalkanoli, a także roli astrocytów w patomechanizmie padaczki.

[1] Chang B. S. et al.: Epilepsy. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1257-66.

[2] Moinfar Z. et al.: Influence of drugs on gap junctions in glioma cell lines and primary astrocytes *in vitro*. *Front Physiol*, 2014; 5: 1-10.

[3] Schmidt D. et al.: Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*, 2005; 46: 858-77.

[4] Devinsky O. et al.: Glia and epilepsy: Excitability and inflammation. *Trends Neurosci*, 2013; 36: 174-84.

[5] Pavone A. et al.: An *in vitro* study of new antiepileptic drugs and astrocytes. *Epilepsia*, 2003; 44(Suppl. 10): 34-9.