

Padaczka należy do najczęstszych chorób neurologicznych, dotyka na świecie ponad 50 mln. ludzi i w istotnym stopniu obniża jakością życia pacjentów oraz możliwości ich codziennego funkcjonowania. Mimo wprowadzenia do leczenia w ostatnim dziesięcioleciu wielu nowych leków przeciwpadaczkowych, złożonych schematów postępowania terapeutycznego oraz zaawansowanych badań klinicznych „kandydatów” na nowoczesne preparaty, nadal nie znaleziono substancji, które byłyby wysoce skuteczne w monoterapii wielu typów napadów padaczkowych. Obecnie leczenie dysponuje dużą liczbą leków przeciwpadaczkowych zarówno konwencjonalnych (klasycznych), stosowanych od wielu lat, jak i leków tzw. nowej generacji (drugiej i trzeciej), implementowanych do leczenia począwszy od lat 90-tych. Analiza ich skuteczności pokazuje jednak, że około 30% chorych nie reaguje satysfakcjonująco na zastosowane leczenie, a tak postępuje choroba określając terminem padaczki lekoopornej. Dodatkowo wiele spośród stosowanych obecnie leków przeciwpadaczkowych obciążona jest licznymi działaniami niepożądanymi, które zasadniczo ograniczają stosowanie się pacjentów do zaplanowanej farmakoterapii (tzw. compliance). Dlatego też, istnieje nieustanne zapotrzebowanie na nowe bardziej efektywne i dobrze tolerowane substancje lecznicze.

Z uwagi na fakt, że leki przeciwpadaczkowe należą do najczęściej stosowanych preparatów w terapii bólu neuropatycznego, istnieje duże prawdopodobieństwo, że związki posiadające aktywność przeciwdrgawkową będą również skuteczne w hamowaniu bodźców bólowych w następstwie uszkodzenia lub dysfunkcji ośrodkowego, bądź obwodowego układu nerwowego. Aktualne dane wskazują, że tylko u 50% chorych udaje się uzyskać zmniejszenie bólu neuropatycznego o 30–50%, u pozostałych pacjentów nie udaje się natomiast uzyskać poprawy za pomocą żadnego ze stosowanych leków.

Mając na uwadze powyższe fakty głównym celem projektu jest otrzymanie związków wysoce aktywnych w trzech zwierzęcych modelach drgawek padaczkowych tj. testie maksymalnego elektroshoku (MES), testie drgawek wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (scPTZ) oraz drgawkach sześciocyfrowych (6-Hz), które uważane są za najważniejsze testy przedkliniczne identyfikujące kandydatów na nowe, skuteczne leki przeciwpadaczkowe. Uzyskanie substancji o wspomnianych właściwościach farmakologicznych, może skutkować ich potencjalnie efektywnością w różnych typach padaczki u człowieka, m.in. napadach dużych tonicznie-klonicznych, napadach nie wiadomo czy oraz co najważniejsze padaczce lekoopornej. Realizując założony cel w proponowanych badaniach przewidziano syntezę 100 oryginalnych związków organicznych. Ich struktury zostały zaprojektowane jako hybrydy łączące w jednej cząsteczce fragmenty trzech skutecznych klinicznie leków przeciwpadaczkowych etosuksymidu, lewetyracetamu oraz lakozamidu. Warto podkreślić, że każda z powyższych substancji leczniczych posiada odmienne wskazania terapeutyczne i różny mechanizm działania molekularnego. Założono zatem, że zabieg ten pozwoli otrzymać związki łączące właściwości farmakologiczne poszczególnych leków tworząc strukturę hybrydową. Warto podkreślić, że hipoteza ta została już częściowo potwierdzona w naszych wcześniejszych badaniach. Otrzymane substancje chemiczne, zostaną w dalszej kolejności poddane badaniom farmakologicznym in vivo wykorzystując w tym celu myszy jako zwierzęta do wiadczenia. Będą one obejmowały zwierzęce modele drgawek padaczkowych: test maksymalnego elektroshoku (MES, model ludzkich napadów tonicznie-klonicznych), test drgawek wywołanych podskórnym podaniem pentetrazolu (scPTZ, model ludzkich napadów nie wiadomo czy) oraz test drgawkach sześciocyfrowych (6-Hz), będący modelem napadów lekoopornych. Ponieważ leki przeciwpadaczkowe należą do najczęściej stosowanych substancji leczniczych w terapii bólu neuropatycznego, stąd poszukiwanie nowych substancji przeciwpadaczkowych, powinno uwzględniać również ten kierunek działania biologicznego. Dlatego też, dla związków

o najwyższej aktywności w testach drgawkowych przewidziano badania w zwierzęcych modelach bólu o różnym podłożu tj. testie formalinowym, bólu indukowanym kapsaicyną oraz modelach neuropatii indukowanej streptozocyną, oksaliplatyną i przewlekłym uszkodzeniem nerwu kulszowego. Identyfikując nowe substancje aktywne biologicznie ważnym jest również określenie potencjalnego mechanizmu molekularnego decydującego o efekcie farmakologicznym. W tym celu w projekcie przewidziano badania in vitro w kierunku powinowactwa do kanałów jonowych oraz receptorów, biorących udział w regulowaniu pobudliwości komórek nerwowych. Uzupełnieniem proponowanych badań, będą testy mające na celu wstępne określenie właściwości farmakokinetycznych oraz toksycznych nowych substancji, w tym m.in. penetracji przez błony biologiczne, wiązania z białkami osocza, stabilności metabolicznej, wpływu na funkcję enzymów w wątrobowych oraz działania cytotoksycznego i hepatotoksycznego. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi w dziedzinie poszukiwania nowych substancji biologicznie czynnych badania te powinny być prowadzone równoległe z testami identyfikującymi daną aktywność farmakologiczną.

W odległej perspektywie wyniki niniejszego projektu mogą zostać wykorzystane do szeroko zakrojonych prac badawczych nad wysoce efektywnymi i dobrze tolerowanymi lekami przeciwpadaczkowymi, których wprowadzenie do leczenia może stanowić istotny postęp w farmakoterapii padaczki (bólu neuropatycznego), i umożliwi w efekcie ograniczenie kosztów leczenia zarówno dla budetu jak i pacjentów.