

Padaczka, której przyczyna związana jest z zaburzeniami pobudliwości i przewodnictwa neuronalnego należy do najczęstszych chorób neurologicznych w istotnym stopniu obniżających jakość życia pacjentów i możliwości ich codziennego funkcjonowania. 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 aż 30% chorych nie reaguje satysfakcjonująco na zastosowane leczenie, a taką postać choroby określa się terminem padaczki lekoopornej. Dodatkowo wiele spośród stosowanych obecnie leków przeciwpadaczkowych obarczona jest licznymi działaniami niepożądanymi, które zasadniczo ograniczają stosowanie się pacjentów do zaplanowanej farmakoterapii (tzw. *compliance*). Z uwagi na fakt, że leki przeciwpadaczkowe należą do najczęściej stosowanych substancji leczniczych 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. Dlatego też istnieje nieustanne zapotrzebowanie na nowe bardziej efektywne i dobrze tolerowane substancje lecznicze znajdujące zastosowanie w terapii ww. chorób neurologicznych.

Aktualne prace nad poszukiwaniem nowych, skutecznych leków ukierunkowane są głównie na związki charakteryzujące się nowym mechanizmem działania farmakologicznego, ponieważ jedynie takie substancje mogą stanowić przełom w farmakoterapii danego schorzenia. Jednym z najnowszych, niezwykle ciekawych (ze względu na szerokie rozpowszechnienie w organizmie człowieka) i szeroko eksplorowanych celów molekularnych jest receptor waniloidowy przejściowego potencjału, typu 1 (TRPV1). Kanał TRPV1 występuje przede wszystkim w neuronach czuciowych przewodzących bodźce bólowe, a jego aktywacja wiąże się m.in. z percepcją przewlekłego bólu zapalnego oraz bólu neuropatycznego. Z tego powodu substancje posiadające zdolność blokowania ww. kanału są potencjalnymi kandydatami na skuteczne substancje terapeutyczne do leczenia bólu o podłożu zapalnym, neuropatycznym, a także migreny. Co istotne, ostatnie badania neurobiologiczne wskazują na zaangażowanie receptora TRPV1 w indukcję napadów padaczkowych, stąd blokery wspomnianego kanału jonowego, mogą okazać się przydatne do leczenia padaczki, niemniej jednak hipoteza ta nie została dotychczas wystarczająco poparta w szerokich badaniach chemicznych i farmakologicznych. Dlatego też, głównym celem niniejszego projektu jest otrzymanie blokerów receptora TRPV1, działających skutecznie w różnych zwierzęcych modelach napadów padaczkowych, m.in. padaczce dużej toniczno-klonicznej, napadach częściowych przebiegających z i bez wtórnego uogólnienia, padaczce uogólnionej typu nieświadomości, napadach mioklonicznych, a co najważniejsze w padaczce lekoopornej. Mając na uwadze blokowanie kanału TRPV1, proponowane substancje mogą łagodzić również ból spowodowany uszkodzeniem lub dysfunkcją ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, stąd pożądana jest ich skuteczność w różnych zwierzęcych modelach bólu, w tym przede wszystkim w modelach bólu neuropatycznego powodowanego czynnikiem mechanicznym (model neuropatii pooperacyjnej), metabolicznym (model neuropatii cukrzycowej) oraz chemicznym (model neuropatii będącej wynikiem chemioterapii). Należy podkreślić, iż substancje mające zdolność blokowania kanału TRPV1 charakteryzujące się tak szerokim profilem farmakologicznym w badaniach na zwierzętach nie zostały dotychczas opisane. Badając kandydatów na nowe substancje lecznicze niezwykle istotne jest poznanie ich bardziej precyzyjnego mechanizmu działania (na poziomie komórkowym), który decyduje o uzyskiwanym efekcie farmakologicznym. Z tego względu w projekcie przewidziano dodatkowe oznaczenia mające na celu ocenę wpływu substancji na inne receptory i kanały jonowe, które regulują pobudliwość neuronów (poza opisanym powyżej receptorem TRPV1). Uzupełnieniem proponowanych badań, będą testy *in vitro* oraz *in vivo* mające na celu wstępne określenie właściwości farmakokinetycznych oraz toksycznych nowych substancji.

W odleglejszej perspektywie czasowej wyniki prowadzonych badań mogą zostać wykorzystane do szerokich prac badawczych nad wysoce efektywnymi i dobrze tolerowanymi lekami przeciwpadaczkowymi z silnie zaznaczonym działaniem przeciwbólowym, których wprowadzenie do leczenia może stanowić istotny postęp w farmakoterapii padaczki i bólu neuropatycznego, a w efekcie ograniczenie kosztów leczenia zarówno dla budżetu państwowego jak i pacjentów. Warto podkreślić, iż dane literaturowe wskazują na zaangażowanie receptora TRPV1 w przebieg innych schorzeń w tym m.in.: lęku, chorób neurodegeneracyjnych (w tym choroby Parkinsona), cukrzycy, otyłości (i innych chorób metabolicznych), chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu jelita drażliwego, zespołu nadreaktywnego pęcherza, chronicznego kaszlu (astma), a także łysienia.