

Padaczka zaliczana jest do najczęstszych zaburzeń neurologicznych, dotyka ok 1-2% populacji. Jest schorzeniem o niezwykle skomplikowanym patomechanizmie i wieloczynnikowym charakterze. Klinicznie objawia się spontanicznymi i nawracającymi napadami powstałymi w wyniku nieprawidłowej czynności bioelektrycznej niektórych części mózgu. Mimo tego, iż obecnie leczenie dysponuje dużą ilością leków, farmakoterapia nie zawsze przynosi pożądany efekt. U pacjentów, u których występują napady padaczkowe, które nie są skutecznie kontrolowane przez dostępne leki przeciwpadaczkowe, diagnozuje się padaczkę lekooporną. Lekooporność padaczki stała się w ostatnim czasie poważnym problemem klinicznym, ponieważ dotyka aż 40% chorych. Niekontrolowane napady w znacznym stopniu obniżają komfort życia chorych jak również mogą przyczynić się do wzrostu ryzyka zaburzeń psychospołecznych, powikłań psychiatrycznych i medycznych, a w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do przedwczesnej śmierci. Obecnie w celu kontroli napadów u pacjentów z padaczką lekooporną stosowane są leki w monoterapii lub terapii skojarzeniowej. Do głównych zalet monoterapii można zaliczyć mniejsze ryzyko interakcji lekowych, działań niepożądanych, toksyczności oraz niższe koszty. Mimo to, większość pacjentów osiąga kontrolę napadów dzięki połączeniu co najmniej dwóch leków.

Biorąc pod uwagę niską skuteczność farmakoterapii padaczki lekoopornej, pilną potrzebą jest dalsze poszukiwanie nowych leków skutecznych w napadach lekoopornych. Dlatego na świecie prowadzi się wiele badań mających na celu opracowanie nowych metod przesiewowych pozwalających na selekcję substancji skutecznych w terapii napadów lekoopornych. Światowym liderem w poszukiwaniu nowych leków przeciwpadaczkowych jest amerykański program: *Epilepsy Therapy Screening Program* (ETSP). Do sukcesów ETSP można zaliczyć udział w prowadzeniu na rynek najnowszych leków przeciwpadaczkowych (m.in. lakozamid, lewetiracetam), a w ostatnim czasie opracowanie nowego modelu przesiewowego badań *in vivo* pozwalającego zmaksymalizować proces selekcji substancji o potencjalnej aktywności w napadach lekoopornych. W rezultacie najbardziej obiecujące są substancje charakteryzujące się aktywnością w mysim teście napadów drgawkowych 6 Hz (44 mA), co istotnie większość obecnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych nie wykazuje w nim aktywności. Dlatego model napadów 6 Hz (44 mA) u myszy jest stosowany jako pierwszy etap identyfikacji substancji potencjalnie skutecznych w farmakoterapii napadów lekoopornych. Zgodnie z wytycznymi ETSP, wysoka aktywność w modelu 6 Hz (44 mA) pozwala zakwalifikować związki do następnych i bardziej zaawansowanych faz badań *in vivo*. Dlatego też, głównym celem prezentowanego projektu jest otrzymanie serii oryginalnych związków charakteryzujących się wysoką aktywnością w zwierzęcym modelu padaczki lekoopornej 6 Hz (44 mA). Zaplanowane związki są substancjami hybrydowymi łączącymi fragmenty znanych leków przeciwpadaczkowych, jak również związków przeciwpadaczkowych wyselekcjonowanych na podstawie wieloletnich badań prowadzonych przez nasz zespół.

Pożądanym efektem realizacji prezentowanego projektu będzie uzyskanie substancji wysoce aktywnych we wspomnianym modelu 6 Hz (44 mA), będących obiecującymi kandydatami na nowe leki przeciwpadaczkowe potencjalnie skuteczne w leczeniu napadów lekoopornych. Dodatkowo, podobieństwo struktury chemicznej prezentowanych związków do safinamidu (leku, która znalazł zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona ze względu na hamowanie enzymu MAO-B), może być powodem ich potencjalnej aktywności w odniesieniu do choroby Parkinsona. Co istotne, ostatnie badania dowodzą, że chorobie Parkinsona towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych.