

Padaczka to grupa zaburzeń neurologicznych charakteryzujących się nawracającymi napadami padaczkowymi spowodowanymi nieprawidłową aktywnością elektryczną całego mózgu lub jednej z jego struktur. Według danych epidemiologicznych jest to drugie najczęstsze zaburzenie neurologiczne. Szacuje się, że około 1% populacji ludzkiej cierpi na padaczkę. Etiologia padaczki jest złożona i obejmuje nieprawidłowości strukturalne i metaboliczne, czynniki genetyczne oraz nieznane przyczyny. Wieloczynnikowy i niejasny jest również mechanizm epileptogenezy, czyli procesu zmian strukturalnych i funkcjonalnych przekształcających normalny mózg w taki, który może generować nieprawidłową aktywność neuronalną. Chociaż farmakoterapia nadal jest podstawą leczenia padaczki, około 1/3 pacjentów pozostaje oporna na leczenie. Ponadto dostępne obecnie leki przeciwdrgawkowe mają jedynie działanie objawowe i nie hamują procesu epileptogenezy. Z tego powodu konieczne są dalsze wielokierunkowe badania celem lepszego poznania mechanizmów leżących u podstaw powstawania padaczki i opracowania skutecznych strategii jej leczenia.

Transporter glicyny typu 1 (GlyT1) jest głównym regulatorem poziomu glicyny w ośrodkowym układzie nerwowym. W ostatnich latach GlyT1 cieszy się sporym zainteresowaniem, ponieważ jest ściśle powiązany z funkcjonowaniem receptorów NMDA, które to odgrywają kluczową rolę w neuroprzekaznictwie pobudzającym. Glicyna jest koagonistą receptorów NMDA, ale działa również jako neuroprzekaznik hamujący wiążąc się z wrażliwym na strychninę receptorem glicynowym. Wydaje się, że glicyna poprzez regulację zewnątrzkomórkowego poziomu glicyny może zapewnić zrównoważoną regulację między procesami pobudzenia i hamowania w niektórych strukturach mózgu, w tym w hipokampie, a zatem może wywierać wpływ na aktywność drgawkową. Jednak badania nad rolą GlyT1 w padaczce i jej leczeniu są bardzo ograniczone.

W związku z powyższym celem naszych badań jest lepsze poznanie roli GlyT1 w patomechanizmie padaczki poprzez zbadanie wpływu wysoce selektywnego inhibitora GlyT1 (SSR 504734) na aktywność drgawkową i skuteczność terapeutyczną leków przeciwdrgawkowych u myszy. Planujemy:

- (1) Ocenic wpływ SSR 04734 na pobudliwość drgawkową w różnych zwierzęcych modelach drgawek, a także w modelu padaczki skroniowej.
- (2) Ocenic zdolność SSR 504734 do hamowania epileptogenezy.
- (3) Ocenic wpływ SSR 504734 na współtowarzyszące padaczce zaburzenia psychiczne i poznawcze.
- (4) Zbadac potencjalne mechanizmy molekularne i biochemiczne lezące u podstaw obserwowanych efektów.
- (5) Zbadac interakcje SSR 504734 z wybranymi lekami przeciwdrgawkowymi.

Wyniki naszych badań przyczynią się do lepszego zrozumienia roli GlyT1 w padaczce. Uzyskane wyniki pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy hamowanie GlyT1 może stanowić racjonalny cel terapeutyczny w leczeniu padaczki i/lub hamowaniu procesu epileptogenezy. Przedstawimy również wstępne dowody na to, czy inhibitory GlyT1 mogą wpływać na potencjał terapeutyczny obecnie stosowanych leków przeciwdrgawkowych. W dalszej perspektywie wyniki naszych badań mogą przyczynić się do opracowania nowych, bardziej skutecznych i bezpiecznych strategii leczenia padaczki.