

Padaczka jest chronicznym schorzeniem neurologicznym, **charakteryzującym się znaczną lekoopornością przekraczającą 30% (!)** diagnozowanych przypadków. Przebiegowi choroby towarzyszy zwiększone ryzyko zaburzeń psychiatrycznych i incydentów medycznych, co negatywnie przekłada się na jakość oraz oczekiwaną długość życia pacjentów. **Do najczęstszych chorób współtowarzyszących padaczce należą depresja i lęk oraz zaburzenia kognitywne i upośledzenie pamięci.** Dane epidemiologiczne pokazują, że aż 30% pacjentów epileptycznych cierpi z powodu depresji i lęku. Warto podkreślić, iż **pomimo znacznego postępu farmakoterapii padaczki (w tym padaczki lekoopornej), problem depresji i lęku w tej grupie chorych pozostaje do tej pory nierozwiązany.**

Mając na uwadze powyższe fakty, głównym celem projektu jest otrzymanie serii oryginalnych pod względem strukturalnym związków będących kandydatami na nowoczesne (tzw. „pierwsze w klasie”) leki przeciwpadaczkowe. Dlatego też, nasze badania skupiają się na identyfikacji substancji charakteryzujących się: **1) nowym mechanizmem działania (pozytywne allosteryczne modulatory (PAM) transportera EAAT2 dla glutaminianu); 2) silną i szeroką aktywnością ochronną w różnych zwierzęcych modelach ludzkich drgawek padaczkowych; 3) skutecznością w terapii padaczki lekoopornej; 4) efektem przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym; 5) brakiem sedacji.** **Znalezienie takiej cząsteczki może być prawdziwym przełomem w farmakoterapii padaczki, ale również innych schorzeń neurologicznych (neurodegeneracyjnych) i psychiatrycznych przebiegających ze zwiększoną ekscytotoksycznością glutaminianu, tj. stwardnienia bocznego zanikowego (ALS), choroby Alzheimera (AD), Parkinsona (PD), Huntingtona (HD), udarów niedokrwiennych, bólu neuropatycznego, lęku, depresji i autyzmu.** Związki charakteryzujące się wspomnianymi powyżej właściwościami farmakologicznymi wydają się być szczególnie ciekawe w przypadku leczenia padaczki w szczególności z współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi i lękiem. Postuluje się również, że **brak działania uspokajającego, a co za tym idzie ograniczone ryzyko zaburzeń koncentracji i funkcji poznawczych może decydować o wysokiej przydatności klinicznej takiego preparatu u pacjentów pediatrycznych.** Dodatkowo, w celu zwiększenia wartości naukowej niniejszego projektu, dla wyselekcjonowanych substancji **zamierzamy zbadać ich skuteczność w zwierzęcych modelach bólu oraz w modelu ALS.**

W celu zmaksymalizowania sukcesu prezentowanego projektu postanowiliśmy skupić się na niewielkich i racjonalnych modyfikacjach naszego dotychczasowego związku „lidera”, będącego pozytywnym allosterycznym modulatorem transportera EAAT2, który w badaniach przedklinicznych na myszach ujawnił większość z przedstawionych powyżej korzystnych właściwości farmakologicznych, tj. działa silnie w różnych zwierzęcych modelach padaczki, jest skuteczny w modelach bólu neuropatycznego, posiada efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy, a co szczególnie istotne jest pozbawiony działania uspokajającego. Warto podkreślić, że struktury nowych pochodnych zostały zaprojektowane w oparciu o tzw. strategię „ja też” (ang. „*me too*”) oraz strategię chemii kombinatoryjnej, które polegają na wprowadzaniu niewielkich zmian chemicznych w obrębie macierzystej cząsteczki, które to prowadzić mogą do nasilenia aktywności biologicznej lub redukcji działań toksycznych macierzystej cząsteczki. Dlatego też, zakładamy, że ograniczone, celowane i niewielkie modyfikacje chemiczne związku „lidera” pozwolą uzyskać substancje o identycznym lub zbliżonym mechanizmie działania, jednak o **silniejszym działaniu przeciwdrgawkowym w różnych modelach drgawek padaczkowych przy równoczesnym zachowaniu korzystnych właściwości przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych i przeciwbólowych, a ponadto charakteryzujące się korzystnym profilem bezpieczeństwa w badaniach *in vitro* i *in vivo*.**

Prezentowany projekt ma charakter multidyscyplinarny i kompleksowy, przewidywany jest na 48 miesięcy realizacji i obejmuje szczegółowe badania chemiczne i farmakologiczne (*in vivo* i *in vitro*).

Podsumowując, postulujemy, że zidentyfikowanie związków o proponowanym i nowatorskim mechanizmie działania molekularnego (PAM EAAT2), a dodatkowo charakteryzujących się efektem przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym, przyczyni się do podniesienia skuteczności farmakoterapii padaczki szczególnie u pacjentów, u których występują równocześnie zaburzenia depresyjne i lękowe. Ponadto, wyniki proponowanych badań mogą pozwolić na rozwój nowych pochodnych skutecznych w terapii bólu neuropatycznego i ALS, których farmakoterapia jest skrajnie nieskuteczna. Sugerujemy również, że dane uzyskane w projekcie mogą przyspieszyć oraz uczynić bardziej racjonalne i atrakcyjne projektowanie nowych i skuteczniejszych cząsteczek w innych laboratoriach na świecie, co przełoży się w przyszłości na wprowadzenie do terapii nowoczesnych i innowacyjnych leków przeciwpadaczkowych.