

Padaczka to poważne i powszechne schorzenie neurologiczne, na które cierpi około 1% populacji. Mimo istnienia wielu leków przeciwpadaczkowych, aż jedna trzecia pacjentów doświadcza tzw. padaczki lekoopornej, która nie poddaje się skutecznemu leczeniu farmakologicznemu. Taki stan wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia, ryzykiem urazów, zaburzeniami psychicznymi oraz zwiększoną śmiertelnością. Obecne terapie są często obarczone działaniami niepożądanymi, takimi jak sedacja, upośledzenie funkcji poznawczych czy zaburzenia nastroju, co dodatkowo ogranicza ich stosowanie. Niezależnym, choć pokrewnym problemem klinicznym jest przewlekły ból neuropatyczny, który dotyczy nawet 6–10% populacji. Charakteryzuje się on nadwrażliwością na bodźce, uczuciem pieczenia oraz bólem bez wyraźnej przyczyny. W obliczu nieskuteczności wielu terapii coraz częściej sięga się po opioidy: leki o dużym potencjale przeciwbólowym, ale też ogromnym ryzyku. Uzależnienie, rozwój tolerancji, depresja oddechowa i ryzyko śmierci to tylko niektóre z konsekwencji ich nadużywania. Właśnie dlatego przewlekły ból stał się jednym z głównych obszarów walki z narastającym globalnie kryzysem opioidowym. W tej sytuacji opracowanie bezpiecznych i skutecznych terapii nieopiodowych staje się nie tylko potrzebą kliniczną, ale i społeczną. Wspólnym mianownikiem padaczki i bólu neuropatycznego jest zjawisko nadmiernej pobudliwości w obrębie układu nerwowego, spowodowane m.in. zaburzoną regulacją neuroprzekazników oraz nieprawidłowym funkcjonowaniem kanałów jonowych i komórek glejowych.

Biorąc pod uwagę powyższe potrzeby kliniczne i społeczne, celem niniejszego projektu jest opracowanie nowatorskich związków chemicznych o podwójnym mechanizmie działania, ukierunkowanych na dwa odrębne, ale komplementarne cele biologiczne: transporter glutaminianu EAAT2 oraz kanały potasowe Kv7.2/3. Oba te elementy odgrywają kluczową rolę w regulacji pobudliwości neuronów – pierwszy odpowiada za usuwanie nadmiaru glutaminianu z przestrzeni synaptycznej, drugi stabilizuje potencjał błonowy i ogranicza nadmierne wyładowania komórek nerwowych. Takie podejście ma na celu jednocześnie przywrócenie równowagi w przewodnictwie nerwowym oraz stabilizację błon komórkowych. Zastosowanie jednej substancji o dwutorowym mechanizmie działania może pozwolić na osiągnięcie wysokiej skuteczności terapeutycznej przy ograniczeniu dawek i redukcji skutków ubocznych. W ramach projektu zaplanowano opracowanie i ocenę serii nowych związków o działaniu ukierunkowanym na oba powyższe cele molekularne. Badania będą obejmować zaawansowane techniki projektowania molekularnego, syntezę związków oraz ich ocenę biologiczną w zwierzęcych modelach drgawek, w tym co warto podkreślić modelu drgawek lekoopornych, a także w dobrze ugruntowanych modelach bólu neuropatycznego, takich jak ból cukrzycowy, ból indukowany chemioterapią czy ból zapalny. Celem jest nie tylko wykazanie skuteczności w przeciwdziałaniu drgawkom i objawom bólowym, ale także ocena bezpieczeństwa, selektywności działania oraz właściwości farmakokinetycznych wybranych kandydatów. Zaletą proponowanego podejścia jest możliwość uzyskania efektu terapeutycznego poprzez umiarkowaną, ale skojarzoną modulację dwóch kluczowych mechanizmów. Co istotne, zastosowanie pojedynczego, wielofunkcyjnego związku zmniejsza ryzyko interakcji lekowych i upraszcza strategię leczenia, co może przełożyć się na lepszą kontrolę choroby i wyższą jakość życia pacjentów.

Pożądanym efektem realizacji projektu będzie identyfikacja obiecujących kandydatów o działaniu przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym, z potencjałem do dalszego rozwoju przedklinicznego i klinicznego. Projekt odpowiada na kluczowe wyzwania współczesnej neurologii i neurofarmakologii, oferując realną alternatywę wobec nieskutecznych lub niebezpiecznych terapii, zarówno w leczeniu padaczki lekoopornej, jak i przewlekłego bólu, którego rosnący zasięg i powiązanie z kryzysem opioidowym stanowią jedno z najpoważniejszych zagrożeń zdrowotnych ostatnich lat.