

## **Preludium NCN 2016/21/N/NZ4/03658**

Ocena aktywności przeciwpadaczkowej kumaryn z wykorzystaniem modelu Zebrafish

Kierownik projektu: mgr Ewelina Koziół

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Krystyna Skalicka-Woźniak

Samodzielna Pracownia Chemii Produktów Pochodzenia Naturalnego UM w Lublinie

### **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)**

Głównym celem projektu jest poszukiwanie nowych substancji czynnych, które mogą mieć w przyszłości zastosowanie jako leki przeciwpadaczkowe. Produkty pochodzenia naturalnego są bogatym źródłem różnych aktywnych farmakologicznie związków, co znajduje potwierdzenie w tradycyjnej medycynie. Od wieków rośliny z rodziny *Apiaceae* (*Selerowate*) były używane na całym świecie jako leki przeciwpadaczkowe. Na przykład, łodygi i nasiona *Heracleum persicum* (*Barszcz perski*) miały zastosowanie w medycynie tradycyjnej Iranu jako leki przeciwpadaczkowe, podobnie olejek eteryczny *Pimpinella anisum* (*Anyz biedrzeniec*) był używany w medycynie perskiej, a korzenie *Angelica archangelica* (*Arcydzięgiel litwor*) w indyjskiej medycynie ajurwedy jako środki przeciwpadaczkowe i uspakajające. Bazując na naszych wcześniejszych badaniach, możemy stwierdzić, że najbardziej aktywnymi substancjami są kumaryny. Dzięki swoim unikalnym właściwościom (wpływają na liczne układy neuroprzebieżnikowe w mózgu, są lipofilowe i łatwo penetrują barierę krew- mózg) kumaryny wykazują interesujący nas profil aktywności i mogą być dobrymi kandydatami na nowe leki. Celem projektu jest izolacja pochodnych kumaryn o zróżnicowanych strukturach, ocena ich potencjalnych właściwości przeciwpadaczkowych w modelu zebrafish, opracowanie zależności struktura-aktywność i wytypowanie najaktywniejszych struktur do dalszych badań *in vivo* na innych modelach zwierzęcych.

Do izolacji kumaryn zostanie wykorzystana nowa ekonomiczna technika – wysokosprawna chromatografia przeciwpądowa (HPCCC), w której stosowaniu wnioskodawcy mają już duże doświadczenie. Nasze laboratorium dysponuje jedynym w Polsce aparatem tego typu. Wysokosprawna chromatografia przeciwpądowa jest oparta na mechanizmie ekstrakcji ciecz-ciecz, gdzie składniki mieszaniny są rozdzielane w dwóch niemieszających się fazach. Dzięki nowemu typowi aparatu jaki posiadamy, bardzo czyste związki mogą być otrzymane w relatywnie krótkim czasie (40-60 min). Aktywne związki izolowane będą z roślin popularnie występujących w naszym kraju, często uznawanych za chwasty.

Ocena aktywności przeciwpadaczkowej badanych związków będzie prowadzona z wykorzystaniem nowego modelu aktywności przeciwpadaczkowej – *Danio rerio* (zebrafish). Zachowanie larw w obecności środka pro-drgawkowego ma bezpośrednie przełożenie na organizmy małych gryzani, jak i ludzkie. Dzięki temu istnieje możliwość badania aktywności szerokiego zakresu substancji w różnych rodzajach dawek w szybki i ekonomiczny oraz budzący mniej wątpliwości etycznych sposób. Należy podkreślić, że połączenie tych dwóch technik (izolacja związków z zastosowaniem HPCCC oraz model rybi) jest całkowicie nowym podejściem w badaniu substancji przeciwpadaczkowych pochodzenia naturalnego.

Poszukiwanie nowych łatwo dostępnych i dobrze tolerowanych leków przeciwpadaczkowych jest aktualną i palącą potrzebą naszych czasów. Zgodnie z danymi, które podaje Światowa Organizacja Zdrowia, około 50 milionów ludzi na całym świecie cierpi z powodu padaczki, a niemal 80% osób ze zdiagnozowaną padaczką w krajach rozwijających się ma ograniczony dostęp do skutecznej farmakoterapii. Satysfakcjonująca reakcja na leki dotyczy 70% pacjentów, podczas gdy u 30% chorych nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli napadów. Około 75% osób dotkniętych padaczką nie otrzymuje odpowiedniego leczenia z powodu ograniczonej dostępności i kosztów leków. Doświadczenie nabyte podczas realizacji tego projektu pozwoli na dalszy rozwój nauki, być może także w kontekście współpracy z przemysłem farmaceutycznym. Międzynarodowy charakter podjętej współpracy pozwoli na wymianę umiejętności, idei i technik pomiędzy Polską a Luksemburgiem. Biorąc pod uwagę, że w projekcie zostaną wykorzystane dwie nowe techniki – HPLC do izolacji związków i model zebrafish do ustalenia aktywności przeciwpadaczkowej, możemy bez wątpliwości określić go jako pionierski i innowacyjny.