

Padaczka jest przykładem choroby neurologicznej, o której w przestrzeni publicznej mówi się niewiele i wokół której już od starożytności narastało wiele mitów. Dzisiaj wprawdzie nie uważamy, że napady drgawkowe są wynikiem opętania, ale chorzy na padaczkę nadal bywają traktowani przez innych ludzi z dużą rezerwą. Dobrze kontrolowane napady drgawkowe, a jest tak w 70-75% przypadków, pozwalają na prowadzenie pełnowartościowego życia. Na epilepsję chorował np. Fiodor Dostojewski i Vincent van Gogh, a współcześnie z chorobą zmaga się m.in. Melanie Griffith. Problem stanowi pozostałe 25-30% tzw. padaczki lekoopornej, kiedy prawidłowo prowadzona terapia 2-3 lekami nie przynosi efektu. Spodziewanego przełomu nie przyniosły również leki przeciwpadaczkowe (LPP) II i III generacji, wprowadzane stopniowo od lat 90. ubiegłego wieku. Jakość życia pacjentów dotkniętych padaczką lekooporną jest mocno ograniczona, zazwyczaj nie są oni w stanie spełniać się zawodowo, społecznie, a nawet rodzinnie. Leczenie przeciwdrgawkowe jest najczęściej procesem długotrwałym, dlatego też model przewlekłego podawania LPP bardziej odpowiada praktyce klinicznej. Ze względu na czaso- i kosztochłonność badania takie są rzadko podejmowane. W poprzednim projekcie stwierdziliśmy, że 14-dniowe podawanie lamotryginy (LTG) u myszy prowadziło do nasilenia jej działania przeciwdrgawkowego i niepożądanego (w zakresie zaburzeń koordynacji ruchowej). Interakcje farmakokinetyczne (zwiększenie stężenia mózgowego LTG) tylko do pewnego stopnia może wyjaśniać uzyskane wyniki. Przyczyn należy więc upatrywać w innych mechanizmach. Przyjęta przez nas hipoteza zakłada, że przewlekłe podawanie LPP prowadzi do zmiany ekspresji genów (i ewentualnie ich produktów białkowych) regulujących procesy pobudzenia i hamowania w komórkach nerwowych. Dostępna literatura nie dostarcza danych na ten temat. W przedstawianym projekcie planujemy zbadać wpływ przewlekłego podawania LTG na zmianę ekspresji wybranych 5 genów. W pierwszym etapie projektu LTG będzie podawany myszom 2 razy dziennie przez 14 dni. Następnie pobrane zostaną struktury mózgowe związane z procesami drgawkowymi – hipokamp, kora czołowa i wzgórze. Ze względu na podobieństwo elektrofizjologiczne komórek nerwowych i mięśnia sercowego (charakteryzują się pobudliwością, generują potencjał czynnościowy, posiadają podobne kanały jonowe w błonie komórkowej) oraz współwystępowanie padaczki i arytmii serca, ekspresja wybranych genów zostanie zbadana także w sercach myszy.

Z wyekstrahowanych struktur mózgowych i tkanki mięśnia sercowego zostanie wyizolowany materiał genetyczny (mRNA), który zostanie następnie poddany procesowi odwrotnej transkrypcji. Powstały cDNA zostanie powielony w reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR; real time polymerase chain reaction) oraz poddany analizie w kierunku ekspresji wybranych genów.

Wyniki zaprojektowanych badań odpowiedzą na pytanie, czy zmiany w działaniu przeciwdrgawkowym oraz profilu działań niepożądanych LTG podczas przewlekłej terapii u myszy są związane ze zmianą ekspresji genów odpowiedzialnych za regulację procesów generowania i rozprzestrzeniania impulsów elektrycznych w tkance nerwowej. Przyczyni się to do rozszerzenia wiedzy na temat mechanizmów powstawania padaczki lekoopornej oraz być może przyczyn występowania ciężkich arytmii serca u pacjentów z padaczką. Może także być krokiem naprzód w rozwoju zindywidualizowanej terapii padaczki – zbadanie profilu ekspresji genów pozwoli na przewidywanie zakresu skuteczności danego leku u konkretnego pacjenta