

Mgr. inż. Jarosław Ryszard Bryda

Tytuł rozprawy doktorskiej: "Wpływ ksantotoksyny (8-metoksypsoralenu) na ochronne działanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w teście drgawek psychoruchowych (6 Hz) u myszy"

Promotor: Dr hab. n. med. Marta Andres-Mach

Promotor pomocniczy: Dr n. biol. Mirosław Zagaja

STRESZCZENIE

Padaczka jest jedną z najczęściej występujących chorób układu nerwowego, definiowaną jako grupa chronicznych zaburzeń mózgu, charakteryzujących się trwałymi predyspozycjami do generowania napadów padaczkowych. Choroba wywiera konsekwencje zarówno neurobiologiczne i poznawcze jak również psychologiczne i społeczne.

Mechanizm napadów padaczkowych jest złożony i niejednorodny pod względem cech klinicznych. Drgawki jako efekt wyładowań bioelektrycznych, powstają na skutek przemijającej i nieprawidłowej nadaktywności neuronów w korze mózgowej. Przyczyny napadów mogą wynikać z defektów komórkowych w tkankach mózgu, będących następstwem zaburzeń metabolicznych, choroby demielinizacyjnej, obecności guzów, urazów mózgu, chorób autoimmunologicznych, niedoborów tlenu oraz zakażeń. U ponad połowy pacjentów nie stwierdza się konkretnej uchwytnej przyczyny.

Padaczka dotyczy ponad 50 milionów chorych na całym świecie. Częstość występowania w skali roku to około 125 000 nowych przypadków, z czego ponad 30% stanowią osoby poniżej 18 roku życia. Zachorowalność u mężczyzn występuje 1,1-1,5 razy częściej niż u kobiet. W Polsce liczba chorych na padaczkę szacowana jest na około 400 000 i każdego roku zwiększa się o ponad 20 000 nowych przypadków.

Do głównych czynników neurochemicznych sprzyjających występowaniu napadów padaczkowych należą: nadaktywność układu glutaminergicznego, zakłócenia aktywacji receptora GABA-A, zmiany środowiska jonowego, funkcjonalne i transmisyjne zakłócenia bramkowanego napięciem kanałów jonowych. Istotną rolę w epileptogenezie przypisuje się również aktywności mediatorów zapalnych m.in. cytokinom, które wpływają na pobudliwość neuronów oraz zjawisku stresu oksydacyjnego.

Leczenie padaczki ma na celu zapobieganie powstawaniu napadów lub zmniejszenie częstotliwości ich występowania, a także poprawienie komfortu życia pacjentów. Podstawowym sposobem leczenia jest farmakoterapia, której działanie oparte jest na podwyższeniu progu pobudliwości drgawkowej. Zastosowanie leków przeciwpadaczkowych (LPP) prowadzi do

uzyskania efektów przeciwdrgawkowych u około 60-70% chorych.

Pomimo wysokiej skuteczności nowych leków, u około 30% chorych nie udaje się uzyskać poprawy, są to osoby cierpiące na tzw. padaczkę lekooporną. Dlatego istnieje potrzeba poszukiwania nowych leków i substancji roślinnych, mogących mieć zastosowanie w tej grupie chorych.

Działania farmakologiczne substancji pozyskiwanych z roślin mają niekwestionowane znaczenie w terapii padaczki. Pośród wielu przebadanych ekstraktów właściwości przeciwdrgawkowe i przeciwpadaczkowe obserwowano dla związków pochodzenia roślinnego zwanych kumarynami.

Wpływ kumaryn na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest obecnie przedmiotem licznych badań eksperymentalnych prowadzonych na świecie. Ze względu na wyraźną aktywność tych związków, stwierdzaną w różnych obszarach mózgu, podejmuje się próby ich zastosowania w leczeniu schizofrenii, choroby Alzheimera (AD), zaburzeń lękowo-depresyjnych oraz padaczki. Spośród kumaryn w chorobach układu nerwowego najlepiej przebadana jest ksantotoksyna (XANT), która skutecznie pokonuje barierę krew-mózg. Wpływa na aktywność OUN, działając jako inhibitor monoaminooksydazy (MAO), acetylocholinoesterazy (AChE) oraz butyrylocholinoesterazy (BChE). Wyniki badań z wykorzystaniem zwierzęcego modelu padaczki, jakim jest test maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES), wykazały że wpływała ona na aktywność przeciwdrgawkową różnych leków przeciwpadaczkowych.

Celem pracy była ocena wpływu XANT na ochronne działanie 4 wybranych leków przeciwpadaczkowych LPP (lakozamidu LCM, lewetiracetamu LEV, fenobarbitalu PB, kwasu walproinowego VPA) w modelu drgawek psychoruchowych 6 Hz u myszy, który odpowiada napadom częściowym złożonym, opornym na leczenie u ludzi.

Wykazano zwiększone działanie przeciwdrgawkowe LEV, oraz VPA pod wpływem XANT. Zastosowane kombinacje LPP z XANT nie wywoływały istotnych klinicznie skutków ubocznych u badanych zwierząt. XANT podnosiła stężenie VPA w mózgu badanych zwierząt, co świadczy o farmakokinetycznym charakterze interakcji, natomiast interakcje farmakodynamiczne dotyczyły kombinacji LEV i XANT.

XANT nie wykazała działania neuroprotektynowego podczas gdy LEV i VPA posiadały takie właściwości.

Zasadniczym wnioskiem wynikającym z powyższej pracy jest fakt, że wykorzystanie kombinacji XANT z LEV przy jednoczesnym braku efektów ubocznych może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia padaczki częściowej złożonej opornej na leczenie.

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system, defined as a group of chronic brain disorders characterized by permanent predispositions to generate epileptic seizures. The disease has both neurobiological and cognitive as well as psychological and social consequences.

The mechanism of epileptic seizures is complex and heterogeneous in terms of clinical features. Convulsions as a result of bioelectric discharges, arise as a result of transient and abnormal hyperactivity of the neurons in the cerebral cortex. The causes of seizures may result from cell defects in brain tissues that are the result of metabolic disorders, demyelinating disease, tumors, brain injuries, autoimmune diseases, oxygen deficiencies and infections. More than half of the patients do not have a definite cause.

Epilepsy affects over 50 million people worldwide. The incidence per annum is around 125,000 new cases, of which over 30% are people under the age of 18. Morbidity in men is 1.1-1.5 times more common than in women. In Poland, the number of epilepsy patients is estimated at around 400,000 and each year increases by over 20,000 new cases.

The main neurochemical factors conducive to epileptic seizures include: hyperactivity of the glutamatergic system, disturbances of GABA-A receptor activation, ionic environment changes, functional and transmission interferences of voltage-gated ion channels. An important role in epileptogenesis is also attributed to cytokine activities that affect the excitability of neurons and oxidative stress.

Epilepsy therapy is aimed at preventing or reducing the occurrence of seizures, as well as improving the quality of life of patients. The main method of treatment is pharmacotherapy, and its action is based on an increase in the convulsive threshold. The use of antiepileptic drugs (AED) leads to anticonvulsant effects in approximately 60-70% of patients.

Despite the high effectiveness of new drugs, about 30% of patients fail to achieve improvement. These are people suffering from drug-resistant epilepsy. Therefore, there is a need to search for new drugs and plant substances that may be used in this group of patients.

Pharmacological effects of substances obtained from plants are of great importance in the treatment of epilepsy. Among the many extracts tested, anticonvulsant and anti-epileptic properties were observed for compounds of plant origin called coumarins.

The effect of coumarins on the central nervous system (CNS) is currently the subject of numerous experimental studies conducted in the world. Due to the pronounced activity of these compounds, found in various areas of the brain, attempts are being made to use them in the treatment of schizophrenia, Alzheimer's disease (AD), depression-related disorders and epilepsy. Among the coumarins in diseases of the nervous system, a xantotoxin (XANT) is best studied,

which effectively overcomes the blood-brain barrier. It affects CNS activity as an inhibitor of monoamine oxidase (MAO), acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE).

The results of studies using an animal model of epilepsy, which is the Maximum Electrical Shock Test (MES), showed that it affected the anticonvulsant activity of various antiepileptic drugs.

The aim of the study was to evaluate the effect of XANT on the protective action of 4 selected anti-epileptic drugs AED (lacosamide LCM, levetiracetam LEV, phenobarbital PB, valproic acid VPA) in a 6 Hz psychomotor seizures in mice, which corresponds to human partial complex seizures.

Increased anticonvulsant activity of LEV and VPA has been shown under the influence of XANT. The applied combinations of AED with XANT did not cause clinically significant side effects in the examined animals. The XANT increased VPA concentration in the brain of the test animals, which indicates the pharmacokinetic nature of the interaction, whereas the pharmacodynamic interactions concerned the combination of LEV and XANT.

XANT did not show neuroprotective effects while LEV and VPA had such properties.

The main conclusion arising from the above study is the fact that the use of a combination of XANT with LEV with the simultaneous absence of side effects may contribute to the development of more effective treatment methods for partial refractory epilepsy.