

Padaczka to grupa zaburzeń neurologicznych charakteryzujących się nawracającymi napadami padaczkowymi spowodowanymi nieprawidłową aktywnością elektryczną mózgu. Szacuje się, że na padaczkę choruje około 65 milionów ludzi na całym świecie. Etiologia padaczki jest złożona i obejmuje nieprawidłowości strukturalne oraz metaboliczne, czynniki genetyczne i nieznane przyczyny. Pomimo znacznego postępu w naukach biomedycznych, leczenie padaczki nadal stanowi wyzwanie, ponieważ farmakoterapia jest często niezadowalająca i związana z licznymi działaniami niepożądanymi. Tylko u 60–70% pacjentów z padaczką napady można opanować za pomocą jednego leku przeciwdrgawkowego. Wielu pacjentów nie udaje się uwolnić od napadów pomimo prób stosowania dwóch leków przeciwpadaczkowych (w monoterapii lub w skojarzeniu), co definiuje się jako padaczkę lekooporną. Wciąż istnieje zatem potrzeba opracowywania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu padaczki.

Oś mikrobiota-jelito-mózg to złożony system, w którym drobnoustroje jelitowe komunikują się z mózgiem poprzez szlaki neuroanatomiczne, neuroimmunologiczne, neuroendokrynne i metaboliczne. Liczne dane wskazują, że mikrobiota jelitowa może być również zaangażowana w patogenezę napadów padaczkowych i padaczki. W kilku badaniach wykazano różnice w składzie mikrobioty jelitowej między pacjentami cierpiącymi na padaczkę a osobami zdrowymi, a także między pacjentami z padaczką lekoopornymi a pacjentami odpowiadającymi na farmakoterapię, co sugeruje, że padaczka może być związana z dysbiozą mikrobioty jelitowej. W związku z tym terapie zorientowane na mikrobiotę (np. probiotyki) mogą otworzyć nowe możliwości leczenia padaczki. Jednoczesne stosowanie probiotyków i leków przeciwdrgawkowych może jednak zmienić profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leków. Probiotyki mogą wpływać na metabolizm i wchłanianie leków, a także wpływać na farmakokinetykę leków poprzez modulację składu lub aktywności metabolicznej mikrobioty jelitowej. Niestety niewiele jest badań oceniających wpływ mikrobioty jelitowej i jej manipulacji przez probiotyki na skuteczność terapeutyczną i/lub farmakokinetykę leków przeciwpadaczkowych.

W związku z powyższym celem naszych badań jest lepsze poznanie znaczenia mikrobioty jelitowej w leczeniu padaczki poprzez:

- (1) Zbadanie wpływu suplementacji diety probiotykiem na aktywność drgawkową oraz skuteczność terapeutyczną i profil farmakokinetyczny wybranych leków przeciwdrgawkowych.
- (2) Zbadanie wpływu mikrobioty jelitowej (poprzez zastosowanie modelu deplecji mikrobioty indukowanej antybiotykami) pobudliwość drgawkową oraz skuteczność terapeutyczną i farmakokinetykę leków przeciwdrgawkowych i odwrotnie, ocenę wpływu przewlekłego podawania leków przeciwdrgawkowych na mikrobiotę jelitową.
- (3) Zbadanie możliwych mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych efektów poprzez ocenę interakcji gospodarz-mikrobiota, obejmującą m.in. analizę składu mikrobioty i profilu metabolomicznego, zmian neurochemicznych w mózgu, markerów stanu zapalnego i przepuszczalności bariery jelitowej, rybosomalny system sensoryczny i komórkową odpowiedź stresową w wątrobie, a także ekspresję wybranych transporterów i enzymów metabolizujących leki w jelicie.

Wyniki naszych badań pozwolą lepiej zrozumieć znaczenie mikrobioty jelitowej w leczeniu padaczki. Ocenimy możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy trzema lekami przeciwdrgawkowymi a mikrobiotą jelitową. Poznamy również potencjalne korzyści płynące ze stosowania probiotyku w łagodzeniu napadów drgawkowych samodzielnie i w połączeniu ze standardowymi lekami przeciwdrgawkowymi. W dalszej perspektywie wyniki naszych badań mogą przyczynić się do opracowania nowych, ukierunkowanych na mikrobiotę jelitową strategii leczenia padaczki.