

Padaczki stanowi zmienn klinicznie grup chorób, których czystość występowania oceniana się na około 1-2% dla wszystkich populacji. Głównie - w 80% na padaczkę chorują dzieci i młodzie w wieku rozwojowym. Podłoże padaczki może mieć różny charakter, ale oceniane jest w około 40-60% jest to czynnik genetyczny. Do chwili obecnej opisano szereg genów, których mutacje stanowią przyczynę różnych zespołów padaczkowych. Jednym z nich jest gen *SCN1A*, kodujący białko o nazwie $Na_v 1.1$ stanowi główne element funkcjonalny (podjednostka α) kanału przepuszczalnego dla jonów sodu (Na^+) aktywowanego napięciem i występuje głównie w neuronach o rdzowego układu nerwowego. Mutacje tego genu powodują grupę padaczek różniących się objawami i ciękością przebiegu, w tym lekooporność, ale rokując padaczk określaną jako zespół Dravet. Do tej pory nie ustalono jasnej zależności między rodzajem mutacji, jej lokalizacją w obrębie genu *SCN1A* a przebiegiem choroby. W zdecydowanej większości przypadków nie wiadomo także na czym polega zaburzenie funkcji zmutowanego białka $Na_v 1.1$. Obserwuje się natomiast, że ta sama mutacja powodująca różny obraz kliniczny, nawet u spokrewnionych ze sobą osób. Pozwala to na postawienie hipotezy, że przebieg choroby jest nie tylko wynikiem uszkodzenia i zaburzenia prawidłowej funkcji białka $Na_v 1.1$. Na kowocowy obraz choroby mogą mieć także wpływ modyfikatory genetyczne, warianty w obrębie innych genów pacjenta, a więc zmienność genetyczna o charakterze osobniczym.

Celem projektu jest zbadanie zależności pomiędzy rodzajem mutacji w genie *SCN1A*, wynikającym z niej zaburzeniem funkcji białka $Na_v 1.1$ a obrazem klinicznym pacjentów. Badany będzie również wpływ zmienności w innych genach kodujących kanały jonowe na zmienność przebiegu choroby u osób z taką samą mutacją w genie *SCN1A*.

Badania zaburzenia funkcji białka $Na_v 1.1$ prowadzone będą dwoma metodami: *in vitro* w modelu komórkowym i bezpośrednio u pacjentów. W pierwszej metodzie wybrane mutacje zostaną odtworzone w skonstruowanym genie *SCN1A*, który zostanie wprowadzony do modelowych komórek, gdzie ulegnie ekspresji. W drugiej metodzie prąd jonowy Na^+ dla wprowadzonych kanałów z różnymi mutacjami zostaną zbadane techniką *voltage-clamp* w celu określenia ich właściwości kinetycznych. U pacjentów przeprowadzone zostanie badanie pobudliwości błony nerwów obwodowych. Wyniki obu doświadczeń zostaną porównane w celu oceny, czy ich wyniki są zgodne i czy mutacje genu *SCN1A* są uchwytne przy użyciu badania neurofizjologicznego. Analiza zmienności w innych genach, które mogą zmieniać kowocowy obraz kliniczny choroby, zostanie przeprowadzona z zastosowaniem eksomowego sekwencjonowania następnej generacji DNA pacjentów.

Wykonanie badań przewidzianych w ramach projektu pozwoli na pogłębienie wiedzy na temat molekularnego i funkcjonalnego podłoża genetycznie uwarunkowanych padaczek, szczególnie tych o ciężkim przebiegu (encefalopatie padaczkowe) i zrozumienie związku pomiędzy zaburzeniami funkcji kanału $Na_v 1.1$ wynikającymi z czynników genetycznych a obrazem choroby u pacjentów.