

Cynk jest pierwiastkiem niezbędnym dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgu. Ze względu na zdolność do modulowania funkcji receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym, przez wiele lat określany był mianem neuromodulatora. Obecnie proponowana jest również jego funkcja neuroprzebieżnikowa, ponieważ odkryto, że działa poprzez swoisty receptor GPR39. Myszy pozbawione genu tego receptora są bardziej wrażliwe na drgawki wywołane podaniem substancji drgawkotwórczej – kwasu kainowego, co wskazuje, że receptor ten może stanowić interesujący przedmiot badań nad patofizjologią i terapią padaczki, która należy do najczęstszych chorób neurologicznych, a skuteczność jej leczenia jest oceniana na około 70%. W projekcie zostanie zbadana rola receptora GPR39 w zaburzeniach drgawkowych. W tym celu wykorzystane zostaną: model drgawek ostrych, wywołanych stymulacją elektryczną i model drgawek rozniecanych, wywołanych wielokrotnym podaniem pentetrazolu (tzw. kindling pentetrazolowy), który umożliwia badanie epileptogenezy, tj. procesu rozwoju padaczki. Zbadany zostanie wpływ drgawek ostrych i rozniecanych na ekspresję receptora GPR39 i białek szlaku z nim związanego w hipokampie, strukturze mózgu istotnej z punktu widzenia epileptogenezy. W ww. modelach zmierzone zostaną pule cynku w mózgu – stężenie cynku presynaptycznego i wewnątrzkomórkowego w hipokampie. Ponadto, zbadane zostanie działanie cynku, agonisty receptora GPR39 i standardowego leku przeciwpadaczkowego, kwasu walproinowego, w ww. modelach drgawek ostrych i rozniecanych oraz ich wpływ na parametry molekularne i biochemiczne (ekspresję białek szlaku związanego z receptorem GPR39, stężenie cynku presynaptycznego i wewnątrzkomórkowego). Oceniony zostanie również wpływ diety niskocynkowej na parametry behawioralne, biochemiczne i molekularne. Ostatnim etapem projektu będzie określenie wpływu wyłączenia genu kodującego receptor GPR39 (przy użyciu tzw. myszy GPR39 *knockout*) na pobudliwość drgawkową w modelu drgawek elektrycznych i epileptogenezę w modelu kindlingu pentetrazolowego.