

Niedobór witaminy B₁₂ (kobalaminy) prowadzi do istotnych zmian w metabolizmie komórkowym, których kliniczną manifestacją są najczęściej objawy hematologiczne (anemia), neurologiczne oraz zaburzenia psychiczne. Mogą wystąpić między innymi: drętwienie kończyn, obniżenie nastroju, deficyty pamięci, zaburzenia osobowości i ataksja. Dotychczas nie został wyjaśniony mechanizm powstawania dysfunkcji układu nerwowego związanych z niedoborem witaminy B₁₂. Mimo rozwoju medycyny, zmiany te mogą mieć nieodwracalny charakter. Najnowsze doniesienia naukowe wskazują ponadto na znaczenie niedoboru witaminy B₁₂ w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego i choroby Parkinsona.

Warto podkreślić, że poza zaburzeniami wchłaniania i deficytami dietetycznymi, do czynników ryzyka hipokobalaminemii zalicza się podeszły wiek oraz przewlekłą farmakoterapię popularnym lekiem przeciwcukrzycowym, metforminą, a także lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, stosowanymi przez pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz refluksem żołądkowo-przelykowym. Niedobór witaminy B₁₂ jest zatem aktualnym problemem zdrowotnym w starzejącym się i nadużywającym leków społeczeństwie.

Celem pierwszego etapu niniejszego projektu jest opracowanie modelu badawczego *in vitro* niedoboru kobalaminy, poprzez zoptymalizowanie warunków hodowli komórek układu nerwowego w obecności antagonisty witaminy B₁₂ – c-laktamu hydroksykobalaminy. Zaburzenia metabolizmu wewnątrzkomórkowego w stanie deficytu kobalaminy skutkują kumulacją homocysteiny i kwasu metylomalonowego. Zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe stężenie wymienionych metabolitów, jako markerów niedoboru kobalaminy w hodowli, będzie oznaczane za pomocą testów immunoenzymatycznych. Kolejnym etapem będzie ocena wpływu niedoboru witaminy B₁₂ na homeostazę komórek układu nerwowego. Planowane jest oznaczenie wewnątrzkomórkowego poziomu reaktywnych form tlenu oraz poziomu zredukowanych tioli, a także analiza aktywności enzymów systemu antyoksydacyjnego. Ponadto, projekt zakłada przeprowadzenie testów służących do oceny procesu apoptozy oraz analizy cyklu komórkowego w populacji komórek w warunkach wyidukowanego niedoboru witaminy B₁₂.

Niniejszy projekt stwarza możliwość poszerzenia wiedzy na temat patomechanizmu zaburzeń ze strony układu nerwowego wywołanych deficytem kobalaminy, a także do wyjaśnienia wpływu niedoboru witaminy B₁₂ na rozwój chorób neurodegeneracyjnych na poziomie komórkowym.