

Ogólnym celem proponowanego projektu badawczego jest określenie funkcji kanałów HCN w bezpośredniej modulacji pobudliwości neuronów, synchronizacji zapisu EEG w warunkach *in vivo* i *in vitro* oraz w regulowaniu mechanizmów leżących u podłoża procesów pamięciowych w warunkach fizjologicznych, jak i w rozwoju demencji w szczurzym modelu choroby Alzheimera (AD). W proponowanym projekcie badawczym chcielibyśmy określić zdolność prądu jonowego I_h , zależnego od kanałów HCN do działania jako prądu rozrusznikowego dla zapoczątkowania synchronizacji hipokampalnego EEG w paśmie theta u szczura w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Po drugie chcielibyśmy odpowiedzieć na pytanie, czy i w jakim stopniu hipokampalna i korowa aktywność oscylacyjna ulega modyfikacjom w szczurzym modelu AD w kolejnych stadiach choroby. I po trzecie planujemy określenie efektów farmakologicznego modulowania aktywności I_h poprzez długotrwałe podawanie agonisty i antagonisty kanałów HCN na funkcje pamięciowe, pobudliwość neuronalną, hipokampalną synchronizację EEG w paśmie theta oraz oscylacje korowe, a także zmiany neurochemiczne i procesy zapalne zachodzące w przebiegu szczurzego modelu AD. Planowany zakres prac badawczych oraz bogata lista technik eksperymentalnych pozwolą nam ustalić, czy i w jakim stopniu modulacja aktywności kanałów HCN wpływa na funkcje elektrofizjologiczne, biochemiczne, genetyczne i behawioralne u szczurów zdrowych vs. szczurów z wywołanym modelem AD.

AD jest poważnym zaburzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się postępującym upośledzeniem funkcji poznawczych, jednocześnie stanowiącym poważny problemem zdrowotny. Szacuje się, że liczba pacjentów cierpiących na AD w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej ulegnie podwojeniu do 2040 roku, a niestety nadal nie dysponujemy lekarstwem na tę chorobę. Zgodnie z hipotezą kaskady amyloidowej, zagregowana forma amyloidu-beta ($A\beta$) inicjuje procesy patologiczne w neuronach hipokampa, kory i innych strukturach mózgu. Niestety, do tej pory nie poznano wszystkich mechanizmów leżących u podstaw dysfunkcji sieci neuronalnych i degeneracji neuronów zachodzącej podczas AD. Dlatego też, koniecznym jest prowadzenie dalszych eksploracji jak i nowe podejście w badaniu podłoża nieprawidłowej równowagi dynamicznej między neuroprzekaznikami pobudzającymi i hamującymi, a tym samym aktywności kanałów HCN jak i zmian w zapisie EEG w mózgu przejawiającym objawy AD. Niekiedy proponuje się, że kanały HCN mogą odgrywać ważną rolę w powstawaniu interakcji pomiędzy napadami padaczkowymi a akumulacją $A\beta$ wraz z pogłębiającymi się objawami sporadycznej postaci AD. Bez odpowiedzi jednak pozostaje pytanie, jak zmienia się dynamika prądu I_h zależnego od kanałów HCN w trakcie rozwoju AD w modelach zwierzęcych. Ponadto, nieliczne jak dotąd badania elektrofizjologiczne opisują zmiany w aktywności oscylacyjnej w zwierzęcych modelach AD. Do tej pory nie badano bezpośrednich efektów domózgowej iniekcji $A\beta$ na synchronizację zapisu EEG w paśmie theta oraz przestrzennej korelacji pomiędzy hipokampalną i korową aktywnością oscylacyjną, co stanowiłoby jedno z zadań projektu. Badania planowane w ramach niniejszego projektu badawczego po raz pierwszy dostarczyłyby wyczerpujących danych dotyczących bezpośredniego zaangażowania I_h w produkcję rytmu theta. Będzie to możliwe wyłącznie dzięki zastosowaniu technik elektrofizjologicznych, które przybliżą nas do zrozumienia kluczowych mechanizmów leżących u podstaw rytmicznej aktywności falowej w konkretnych obszarach mózgu.