

Zakład Neurotoksykologii IMDiK PAN

Proponowany temat badawczy:

„Rola syntezy glutaminy w fazie inicjacji padaczki skroniowej w modelu litowo-polikarpinowym u młodych szczurów: mechanizm pobudzenia syntetazy glutaminy”.

Podstawa finansowania:

Grant NCN nr UMO-2016/23/B/NZ4/03678 (kierownik: prof. Jan Albrecht)

Padaczkę skroniową (PS), najczęstszą i najbardziej oporną na leczenie postać padaczki, cechują cykle napadów padaczkowych (NP) będące wynikiem wzmożonej aktywności neuronów pobudzających, co wiąże się przyczynowo ze wzmożonym uwalnianiem z zakończeń synaptycznych kwasu glutaminowego (Glu). W przebiegu PS wyróżnia się trzy fazy. Faza inicjacji na którą składa się kilka NP przechodzi w bezobjawową fazę latencji, która ewoluuje w kierunku fazy utrwalonej, charakteryzującej się samoistnie nawracającymi SE oraz pojawieniem się morfologicznie i biochemicznie zmienionych astrocytów. Przeważająca część neuroprzekąznikowej puli Glu pochodzi z cyklu glutaminian- glutamina (CGG). Gln syntetyzowana jest w astrocytach z Glu i amoniaku przez syntetazę glutaminy (GS), a następnie transportowana do zakończeń synaptycznych gdzie ulega przemianie do Glu. Uwolniony z neuronów Glu podlega wychwytowi zwrotnemu do astrocytów i tamże ponownie ulega przemianie do Gln. W obu czynnych fazach PS, podtrzymanie NP w krytyczny sposób zależy od nieprzerwanego wychwyty Glu do neuronów. W fazie utrwalonej PS, podtrzymaniu NP sprzyja spadek zdolności astrocytów do inaktywacji Glu, co wiąże się głównie ze spadkiem ekspresji GS. Celem niniejszego projektu jest sprawdzenie hipotezy, że w fazie inicjacji PS, czynnikiem wspomagającym dopływ Glu do zakończeń nerwowych i podtrzymanie NP, jest jego zwiększona synteza w astrocytach. Hipotezę wspierają wstępne wyniki własne, iż NP, wywołany u młodych szczurów w modelu litowo-polikarpinowym (Li-Pilo) towarzyszy szybki i trwający przez kilka godzin, wzrost aktywności GS w hipokampie, niezwiązany ze zmianą poziomu białka GS, co wskazuje na posttranslacyjny mechanizm aktywacji. Postawiono hipotezę, że aktywacja GS może się wiązać i) ze wzmożonym transportem Glu do astrocytów; ii) zwiększoną interakcją Glu z jego receptorami na astrocytach i/lub iii) S-nitrozylacją reszt cysteinowych enzymu. Młode szczury znajdujące się w fazie inicjacji PS wywołanej w modelu Li-Pilo będą poddane skorelowanej ocenie behawioru, zmian w EEG i aktywności CGG. Ocenie roli wychwyty Glu, aktywacji receptorów NMDA i następnej generacji tlenu azotu i nitrozylacji GS służyć będą farmakologiczne manipulacje przy użyciu swoistych inhibitorów tych procesów. Uwiarygodnienie hipotezy będzie stanowiło istotne novum w wiedzy o patogenezie PS, a poznanie mechanizmów aktywacji GS może (w dalszej przyszłości) wspomóc terapię i diagnozę wczesnej fazy schorzenia.