

Zaangażowanie układów transmiterów gazowych w reakcję mózgu na aktywność napadową w zwierzęcych modelach epilepsji

W warunkach klinicznych, padaczka skroniowa przejawia się poprzez spontaniczne, powtarzające się napady prowadzące do zmian zapalnych i degeneracji neuronów, a one z kolei zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia napadów w przyszłości. Jedną z najlepiej poznanych przyczyn narastającej skłonności do aktywności napadowej jest wzrost szeroko rozumianej pobudliwości mózgu wynikający z zaburzeń równowagi pomiędzy neuroprzebieżnikami pobudzającymi a hamującymi, głównie między układem glutaminianergicznym a GABAergicznym, według klasycznych koncepcji padaczki.

Koncepcja ta została jednak znacząco zmodyfikowana po odkryciach oddziaływań międzykomórkowych za pośrednictwem bardzo małych cząstek gazowych: tlenu azotu, tlenu węgla i siarkowodoru. Okazało się, że mają one istotny udział w funkcjonowaniu wielu narządów, w tym także mózgu. Niestety, w porównaniu z szerokim zakresem informacji pochodzących z badań układu sercowo-naczyniowego, bardzo niewiele wiadomo o roli przebieżników gazowych w mózgu. Ponadto zaskakujące jest to, że obecna wiedza na temat możliwej roli przebieżników gazowych w genezie, przebiegu i skutkach padaczki pochodzi przeważnie z badań zjawisk towarzyszących uszkodzeniu, takich jak stany zapalne, stres oksydacyjny czy neurodegeneracja, które są także typowe dla padaczki. Jednak takie pośrednie podejście do problemu nie daje satysfakcji naukowej i dlatego stało się źródłem inspiracji dla niniejszego projektu.

Proponujemy wykonanie badań na szczurach szczepu Wistar przy użyciu dwóch powszechnie stosowanych modeli stanu padaczkowego wywołanego pilokarpiną i elektroszokami.

Celem planowanych badań jest otrzymanie czasowo-przestrzennego profilu zmian reaktywnych w układach enzymatycznych wytwarzających tlenek azotu, siarkowodór oraz tlenek węgla.

Ten ogólny, wielowymiarowy profil będzie zawierał informacje o wywołanych napadami zmianach poziomu każdego z trzech gazoprzebieżników we krwi obwodowej i mózgu (pomiar biochemiczne), zmianach ekspresji białek enzymatycznych wytwarzających gazoprzebieżniki (Western blots), przestrzennym rozmieszczeniu reakcji glejowej oraz wzrostu przepuszczalności bariery krew-mózg, lokalizacji neuronów i komórek glejowych z ekspresją białek enzymatycznych układów gazoprzebieżnikowych i o zakresie degeneracji neuronów (ilościowe badania immunohistochemiczne).

Dodatkowo, zostanie zbadany poziom skorelowania tych zjawisk z natężenia zachowania napadowego zwierząt i ze zmianami widma aktywności bioelektrycznej mózgu (zdalny zapis EEG).

Otrzymane wyniki pozwolą odpowiedzieć na pytania:

- 1) Czy profile odpowiedzi na napady wywołane elektrowstrząsami lub pilokarpiną są podobne czy wykazują w zakresie niektórych zjawisk?
- 2) Czy systemy gazoprzebieżnikowe reagują w sposób wzajemnie skorelowany i jaki jest znak tej korelacji (dodatnia, ujemna)?
- 3) Jakie są korelacje pomiędzy przebiegiem reakcji systemów gazoprzebieżnikowych a:
 - a) intensywnością reakcji glejowej i neuronalnej,
 - b) intensywnością zachowania napadowego,
 - c) zmianami widma EEG przed, w trakcie napadów i po ich ustąpieniu.

Odpowiedzi na te pytania scharakteryzują interakcję systemów gazoprzebieżników i sposób w jaki jednocześnie działając wpływają one na reakcję mózgu na napady padaczkowe w dwóch modelach eksperymentalnych. Ponieważ do tej pory pojawiło się tylko kilka publikacji na ten temat, uzyskane wyniki będą ważne dla zrozumienia roli układów gazoprzebieżników w epileptogenezie.