

Gabriela Starowicz

„Wpływ modulacji receptora cynkowego GPR39 na transmisję glutaminianergiczną i gabaergiczną”

Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie wpływu modulacji receptora cynkowego GPR39 na transmisję glutaminianergiczną i gabaergiczną. Do badań wykorzystano wysoce selektywnego agonistę receptora GPR39, związek TC-G 1008, który wykazał szybki i wydłużony efekt przeciwdepresyjny w teście wymuszonego pływania u myszy. W przeprowadzonych eksperymentach zastosowano łączony schemat podań związku TC-G 1008 z wybranymi ligandami receptorów NMDA, AMPA, GABA_A oraz GABA_B. Efekty podań zbadano w teście wymuszonego pływania. Na kolejnym etapie badań agonista GPR39 został zastosowany u zwierząt poddanych diecie o obniżonej zawartości cynku przez okres 4 lub 6 tygodni. Behawioralny efekt TC-G 1008 został ponownie zbadany w teście wymuszonego pływania. Próbki hipokampa oraz kory frontальной po chronicznych podaniach agonisty oraz diecie eksperymentalnej zostały przebadane przy użyciu metody Western blot.

Wyniki uzyskane trakcie realizacji pracy wykazały, że efekt przeciwdepresyjny TC-G 1008 jest powiązany z funkcją receptora NMDA oraz GABA_A. Nie wykazano natomiast istotnych zależności pomiędzy GPR39 a receptorami GABA_B i AMPA. Chroniczne podania TC-G 1008 nie wywołały zmian adaptacyjnych receptorów NMDA, GABA_A oraz GABA_B. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów wskazały na zależność przeciwdepresyjnych właściwości agonisty GPR39 od ilości cynku w diecie. Zaobserwowano również wpływ diety na ekspresję białek PSD95 oraz KCC2 w odpowiedzi na agonistę GPR39.

Badania przeprowadzone w trakcie realizacji niniejszej pracy poszerzyły wiedzę na temat właściwości związku TC-G 1008 oraz wykazały zależność behawioralnych efektów modulacji GPR39 od funkcji NMDA i GABA_A. Zebrane dane stanowią podstawę do kontynuacji badań nad GPR39 w kontekście sygnalizacji glutaminianergicznej i gabaergicznej oraz wskazują na receptor cynkowy jako obiecujący cel rozwoju nowych leków przeciwdepresyjnych.