

Zaburzenia nastroju (np. depresja) i l k s jednymi z najcz stszych zaburze psychicznych identyfikowanych u osób na całym wiecie. Dotykaj one wszystkich grup wiekowych, od dzieci po dorosłych. Pomimo bardzo wielu bada oraz wielu istniejących teorii przyczyna tych zaburze nie jest dobrze poznana.

Stres prze ywany we wczesnym okresie ycia wydaje si by szczególnie wa nym czynnikiem zwi kszaj cym ryzyko zaburze psychicznych. Badania kliniczne oraz epidemiologiczne dowodz , e u osób, które do wiadczyły przykrych do wiadcze w pocz tkowym okresie swojego ycia zwi kszaj si podatno na zaburzenia nastroju, zaburzenia l kowa oraz e osoby te s bardziej podatne na uzale nienia. Najbardziej negatywny wpływ na dorastanie ma dysfunkcyjna rodzina. Dysfunkcja ta mo e mie ró ne podstawy takie jak na przykład: przemoc fizyczna, seksualna i psychiczna, a tak e uzale nienia czy choroba psychiczna rodzica.wiatowa organizacja zdrowia WHO opublikowała badania według których ponad 50 % rozpoznanych u dzieci, ponad 30 % u osób w okresie dorastania-adolescencji oraz 13 % przypadków zaburze nastroju rozpoznawanych u dorosłych jest zwi zana z przykrymi do wiadczeniami prze ywanymi we wczesnym okresie ycia. Przytoczone wyniki pokazuj , e wczesny stres prowadzi nie tylko do zwi kszanego ryzyka zapadni cia na chorob psychiczn , ale te znacznie przyspiesza wyst pienie jej pierwszych objawów. Naley równie zauwa y , e nie wszystkie jednostki do wiadczej ce wczesnego stresu zapadaj na opisane wcze niej choroby psychiczne. Badania w modelach zwierzcych dowodz wr cz, e u niektórych osobników wczesny stres prowadzi do adaptacji i lepszej zdolno ci radzenia sobie z przykrymi do wiadczeniami w pó niejszym yciu. Opisane wcze niej skutki wczesnego stresu maj swoje odzwierciedlenie w postaci zmian w strukturach mózgu. Kora przedczołowa (mPFC) jest jedn z struktur, której nieprawidłowe funkcjonowanie jest najcz cieej zwi zane z zaburzeniami nastroju i l kowymi. Jest ona zlokalizowana w przedniej cz ci płata czołowego. Odpowiedzialna jest za wy sze funkcje poznawcze, podejmowanie decyzji, ocen ryzyka a tak e za integracj informacji docieraj cych z innych cz ci mózgu. Kora przedczołowa jest jedn z struktur charakteryzuj c si wydłu on trajektorii rozwoju. Oznacza to, e jej rozwój przebiega dłu ej ni innych cz ci układu nerwowego. Długotrwałe kształtowanie si ostatecznej funkcji tej struktury poci ga za sob jej szczególn wra liwo oraz podatno na zmiany wywołane czynnikami rodowiskowymi w okresie poporodowym. Szczególnie szybki rozwój oraz silne modyfikacje w obr bie tej struktury maj miejsce w okresie adolescencji. Jest to czas zwi zany ze zmian osobowo ci. Osoby dorastaj ce s bardziej porywcze, skłonne do podejmowania ryzyka, s bardziej podatne na wpływ otoczenia a tak e bardziej gwałtownie reaguj na stres.

W naszych wcze niejszych badaniach, stosuj c zwierc cy model wczesnego stresu, polegaj cy na wielokrotnej separacji młodych szczurów od matki na okres 3 godzin od 1 do 14 dnia ich ycia, pokazali my wpływ wczesnych do wiadcze na zmiany strukturalne i funkcjonalne w mPFC. Wyniki tych bada dowiodły zmniejszenia g sto ci wypustek nerwowych (kolców dendrytycznych) a tak e upo ledzenia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) le cego u podstaw uczenia si , formowania wspomnie oraz b d cego form adaptacji do rodowiska czyli plastyczno ci synaptycznej. Dodatkowo zwierc ta poddane procedurze separacji charakteryzowały si zwi kszon l kliwo ci oraz zaburzon zdolno ci do zapami tywania sytuacji stresuj cych i wywołuj cych l k. Pomimo uzyskanych wyników oraz danych pochodz cych z innych doniesie naukowych nadal niewiele wiadomo o funkcjonowaniu mPFC w okresie adolescencji.

Przedstawione fakty a tak e wyniki naszych wcze niejszych bada skłoniły nas do zaproponowania projektu, w którym planujemy zbada wpływ wczesnego stresu na zmiany strukturalne oraz funkcjonalne w obr bie mPFC a tak e ciała modzelowatego (CC). Ciało modzelowate jest pasmem istoty białej w mózgu odpowiedzialnym za integracj dwóch półkul mózgu. W naszych badaniach planujemy zastosowa wcze niej opisany model wczesnego stresu. Zamierzamy wykona pomiary obj to ci mPFC i ciała modzelowatego, oszacowanie liczby podstawowych komórek buduj cych tkank nerwow czyli komórek nerwowych i glejowych u zwierc t hodowanych w sposób tradycyjny oraz tych poddanych stresowi separacji. Chcieliby my skupi uwag na komórkach glejowych, jako e nieliczne dane donosz , e ich rola nie ogranicza si wy lcznie do funkcji pomocniczych, eliminacji synaps i mielinizacji ale s one równie zaangażowane w procesy funkcjonalnej plastyczno ci synaptycznej. Ponadto zamiany w aktywno ci komórek glejowych s tak e widoczne w wielu stanach patologicznych mózgu m.in. w stanach depresji czy chorobach neurodegeneracyjnych. Dodatkowo na tym etapie projektu planujemy zbada poziom specyficznych białek markerowych, które wiadc o aktywno ci komórek glejowych, w osoczu. W kolejnym etapie chcieliby my przebada wpływ stresu o ró nym nasileniu na plastyczno oraz funkcjonowanie gleju w mPFC. Celem tego etapu projektu jest przybli enie nas do odpowiedzi na pytanie czy wczesny stres powoduje adaptacj w pó niejszym yciu i ułatwia radzenie sobie w podobnych sytuacjach w pó niejszym okresie ycia, czy wr cz przeciwnie, zdarzenia stresuj ce kumuluj si powoduj c bardziej gwałtown reakcj . By na ladowa silny i nagły stres podamy zwierc tom kortykosteron. Kortykosteron jest zwiercym odpowiednikiem kortyzolu. Jest to hormon produkowany przez kor nadnerczy. St enie kortykosteronu we krwi gwałtownie ro nie w odpowiedzi na bod ce stresowe. Szczególn w uwag planujemy zwróci na to jak wczesny stres i pó niejsze podanie kortykosteronu moduluj procesy LTP oraz podstawow transmisj neuronaln . Planowane s te badania okre laj ce jakie typy komórek aktywowane s u wszystkich grup badawczych, a tak e to jak wczesny stres połączony z podaniem kortykosteronu wpływa na wewn trzkomórkowe procesy molekularne le ce u podstaw funkcjonalnej plastyczno ci synaptycznej. Chcemy zbada tak e ekspresj mRNA i białek ró nych markerów wł czonych w plastyczno synaptyczn . Aby jeszcze bardziej kompleksowo przebada wpływ wczesnego stresu na osobniki młodociane w ramach projektu zaplanowano równie badanie poziomu białek wi cych kortykosteron czyli albumin i globulin wi cych kortykosteroidy (CBG). Białka te odpowiedzialne s za transport kortykosteronu oraz wi c si z kortykosteronem bior udział w regulacji jego st enia we krwi. Wyniki niedawnych bada dowiodły , e globuliny wi ce kortykosteron maj krytyczny wpływ na zachowanie zwierc t podczas sytuacji stresuj cych. W tej cz ci projektu wykorzystane b d równie badania behawioralne, w których zbadamy modulacj zachowa l kowych oraz zdolno zwierc t do zapami tywania zdarze skojarzonych z bod cem stresowym w sytuacji poda kortykosteronu. Badania te pozwol skorelowa zmiany funkcjonalne na poziomie sieci neuronalnych z zachowaniem zwierc t.

Aby zrealizowa zamierzone cele postu ymy si nast puj cymi metodami badawczymi. W celu znakowania specyficznych komórek planujemy wykorzysta metod immunohistochemii, natomiast badanie ekspresji odpowiednich białek markerowych przeprowadzimy metod Western blot. W obu tych metodach badane białka znakowane s przy u yciu specyficznych przeciwciał. Do badania ekspresji genów planujemy u y ilo ciow reakcj PCR (z ang. quantitative PCR). W celu oceny podstawowej transmisji synaptycznej i LTP zastosujemy metody elektrofizjologiczne. Badania behawioralne maj ce na celu zbadanie l ku wrodzonego przeprowadzone zostan za pomoc testu eksploracji jasnego i ciemnego pola (light/dark box), natomiast badanie

zdolności zwierzęt do zapamiętywania stresujących doświadczeń przeprowadzone zostanie przy zastosowaniu klasycznego warunkowania Pawłowa.

Podsumowując, przedstawione po krótku założenia oraz plan badań, projekt ten ma pomóc w odnalezieniu strukturalnych i biochemicznych markerów psychopatologii będących skutkiem stresu we wczesnym okresie życia oraz w wyjaśnieniu jakiegoś procesu i mechanizmów leżących u ich podstaw. Wiedza ta w połączeniu z nowoczesnymi i bezinwazyjnymi technikami neuroobrazowania może ułatwić wczesną diagnostykę i określenie ryzyka wystąpienia zaburzeń nastroju oraz lękowych u osób z doświadczeniami wczesnego stresu. Również w ramach kwestii badań podczas trwania tego projektu będzie próba określenia tego co determinuje ostateczny efekt wczesnego stresu i dlaczego jego skutki mogą się tak różnić pomiędzy jednostkami. Nie można również pominąć tego że wyniki otrzymane podczas realizacji projektu będą miały duże znaczenie dla lepszego zrozumienia tego, jak poszczególne mechanizmy łączą się i współdziałają determinując to jak zachowa się jednostka w obliczu różnych sytuacji oraz jaki wpływ na tę odpowiedź mają czynniki środowiskowe i doświadczenia przeżyte we wcześniejszym okresie życia. Zapropionowane badania mogą przyczynić się również do zwiększenia wiadomości społecznej dotyczącej ochrony praw dziecka poprzez ukazanie nieodwracalnych skutków działania stresu w okresie dzieciństwa.