

Stres jest nieodłącznym elementem życia. Stresujące czynniki nieustannie oddziałują na organizm, który w odpowiedzi uruchamia szereg procesów umożliwiających radzenie sobie ze stresującą sytuacją i zapewniających prawidłowe funkcjonowanie organizmu. W fizjologicznej reakcji stresowej można wyróżnić dwie fazy. W pierwszej, szybkiej fazie reakcji aktywacji ulega układ współczulny, który wywołuje tzw. reakcję walki lub ucieczki (ang. *fight-or-flight*). Druga, wolniejsza faza reakcji związana jest z aktywacją osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza (PPN). Działanie stresora pobudza drobnokomórkowe neurony neurosekrecyjne jądra przykomorowego podwzgórze do wydzielania kortykoliberyny (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH). CRH dociera przez naczynia włosowate do przedniego płata przysadki, gdzie pobudza jej komórki do uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) do krwioobiegu. ACTH działa na komórki kory nadnerczy, które wydzielają hormony glikokortykosteroidowe, potocznie nazywane hormonami stresu. O PPN działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wzrost stężenia glikokortykoidów prowadzi do zahamowania aktywności podwzgórze i przysadki, a w rezultacie do zahamowania dalszego uwalniania glikokortykoidów z nadnerczy. W ten sposób reakcja stresowa organizmu zostaje zatrzymana. Negatywne efekty stresu pojawiają się, gdy działa on przez długi okres lub jest zbyt silny i przekracza zdolność organizmu do radzenia sobie z nim. Długotrwały stres powoduje chroniczne podwyższenie poziomu hormonów stresu oraz zaburza prawidłowe regulacje osi PPN, co w konsekwencji prowadzi do powstania różnego rodzaju zaburzeń. Silny czy też długotrwały stres uznawany jest m.in. za czynnik ryzyka w rozwoju chorób afektywnych.

Dotychczasowe badania sugerują, że szczególnie niekorzystne efekty wywiera stres oddziałujący na organizm w czasie jego rozwoju. Działanie stresu w okresie prenatalnym wywołuje zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, które następnie objawiają się problemami kognitywnymi, behawioralnymi, fizycznymi oraz emocjonalnymi, zarówno w dzieciństwie, jak i w dorosłym życiu. U osób, które były narażone na stres na wczesnych etapach rozwoju obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na choroby takie jak depresja czy schizofrenia. Aby jak najlepiej poznać mechanizmy działania stresu na dojrzewający mózg, w badaniach do wiadczyalnych stosuje się odpowiednie modele zwierzęce. Jednym z dobrze poznanych modeli jest model stresu prenatalnego zastosowany w tym projekcie badawczym. W modelu tym działaniu czynników stresujących poddawana jest ciarna samica szczura, a efekty takiego działania obserwowane są następnie u potomstwa. Stres prenatalny powoduje zmiany w wielu strukturach mózgu, takich jak kora przedczołowa i czołowa, hipokamp czy ciało migdałowate. Przedstawiony projekt ma na celu określenie w jaki sposób stres prenatalny wpływa na prawidłowe funkcjonowanie innej struktury mózgu – grzbietowego jądra szwu.

Grzbietowe jądro szwu (ang. *dorsal raphe nucleus*, DRN) jest głównym źródłem serotoniny (5-HT) w mózgu. Jest ono zaangażowane w regulację takich funkcji organizmu jak sen, pobieranie pokarmu, termoregulacja, krążenie krwi i praca serca czy pamięć. DRN odgrywa istotną rolę w odpowiedzi stresowej organizmu oraz w regulacji stanów emocjonalnych, a zaburzenia w funkcjonowaniu układu serotonergicznego powiązane są z patofizjologią chorób afektywnych. DRN posiada wzajemne połączenia z wieloma strukturami mózgu. W grzbietowym jądrze szwu obecne są nie tylko neurony uwalniające serotoninę, ale również kwas glutaminowy, GABA, dopamina i inne neuroprzekaźniki. Aktywność komórek nerwowych regulowana jest zarówno przez połączenia lokalne, jak i przez połączenia docierające do DRN z innych struktur mózgu, co sprawia, że organizacja neuronalna w obrębie tej struktury jest bardzo złożona i stanowi interesujący obiekt badań. Wpływ stresu prenatalnego na właściwość komórek nerwowych w grzbietowym jądrze szwu nie został jak do tej pory zbadany. Zaproponowany projekt badawczy ma za zadanie sprawdzić, przy pomocy metod elektrofizjologicznych, jak stres prenatalny wpływa na podstawowe właściwości neuronów DRN, takie jak potencjał spoczynkowy, oporność wejściowa, pobudliwość oraz czas trwania i amplituda potencjałów czynnościowych a także na wejściowe pobudzenia (glutaminianergiczne) i hamujące (GABAergiczne) dochodzące do tych komórek. Wiedza ta może przyczynić się do zrozumienia patomechanizmów chorób, w których dochodzi do zaburzeń w funkcjonowaniu układu serotonergicznego mózgu.

Stres do wiadczyany przez matkę w czasie ciąży oddziałuje zarówno na jej organizm, jak i na organizm płodu. Jednym z efektów działania takiego stresu jest zaburzenie prawidłowego funkcjonowania osi PPN matki i potomstwa. Aktywacja matczynej osi PPN w odpowiedzi na czynniki stresujące prowadzi do wzrostu stężenia CRH i glikokortykoidów. To powoduje, że ilość uwalniania CRH jest zwiększona w większych ilościach i nadmiernie aktywuje oś PPN płodu. U zwierząt stresowanych prenatalnie obserwuje się zmiany zarówno w poziomie kortykoliberyny, jak i jej receptorów, w takich strukturach mózgu jak ciało migdałowate czy podwzgórze. Zwiększona podatność na choroby afektywne w dorosłym życiu, a także wiele negatywnych zmian behawioralnych obserwowanych u potomstwa stresowanego prenatalnie, może być spowodowanych zmianami w funkcjonowaniu osi podwzgórze – przysadka mózgowa – nadnercza. Kortykoliberyna, poza regulacją odpowiedzi stresowej, odgrywa istotną rolę m.in. w regulacji aktywności neuronów w grzbietowym jądrze szwu. Moduluje ona uwalnianie 5-HT działając na receptory CRF₁ oraz CRF₂ obecne na komórkach serotonergicznym oraz GABAergicznym w DRN. Badania w ramach projektu badawczego określą, czy stres prenatalny zaburza działanie układu CRH w obrębie grzbietowego jądra szwu. Dodatkowo aktywacja bądź zablokowanie receptorów dla CRH przy użyciu odpowiednich agonistów i antagonistów pozwoli odpowiedzieć na pytanie, który podtyp receptorów dla CRH może być odpowiedzialny za te zmiany.

Ponieważ stres prenatalny uznawany jest za czynnik ryzyka w rozwoju chorób afektywnych ostatnim z zadań badawczych przeprowadzonych w ramach projektu będzie próba odwrócenia niekorzystnych efektów stresu w obrębie grzbietowego jądra szwu. W tym celu zostanie wykorzystany związek SB 269970 będący antagonistą receptora 5-HT₇. Receptor 5-HT₇ to jeden z receptorów dla serotoniny, którego działanie zaangażowane jest w procesy związane z lękiem czy depresją. Antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₇ stanowią interesującą, nową grupę związków o działaniu przeciwdepresyjnym. Dotychczasowe badania wskazują, że zablokowanie receptora 5-HT₇ przez podanie SB 269970 zapobiega niekorzystnym efektom stresu na przykład pobudzenie i plastyczność synaptyczną w korze czołowej. Ponieważ obecnie stosowane formy terapii chorób związanych ze stresem nie są w pełni skuteczne, prowadzenie dalszych badań, mających na celu dokładne poznanie

mechanizmów szkodliwego działania stresu na układ nerwowy jest niezwykle istotne. Wyniki uzyskane w tym projekcie badawczym pomogą lepiej zrozumieć mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenia w funkcjonowaniu układu serotonergicznego w odpowiedzi na stres prenatalny oraz mogą przyczynić się do opracowania w przyszłości nowych, szybciej działających form terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego, u podłoża których leży ten typ stresu.