

Przyczyny powstawania zaburze spektrum autyzmu, pomimo wielu lat bada , nadal nie s w pełni poznane. Z tego wzgl du ich diagnostyka nadal opiera si wyl cznie na kryteriach behawioralnych, co w znacz cym stopniu opó nia wprowadzenie skutecznych terapii. Za taki stan rzeczy odpowiada skomplikowane podło e tej choroby, za które jedynie w ok. 10% odpowiadaj mutacje w pojedynczych genach. Pozostałe przypadki, okre lane mianem idiopatycznych maj zró nicowane przyczyny, które w wielu przypadkach prowadz do podobnego obrazu klinicznego. Na obraz ten składaja si m.in. zaburzenia plastyczno ci synaptycznej. Aby okre li w jak du ym stopniu s one odpowiedzialne za zachowania autystyczne i czy mo liwa jest interwencja odwracaj ca patologiczne zmiany, konieczne jest wykorzystanie zwierz cych modeli autyzmu. W niniejszym projekcie chcemy scharakteryzowa zaburzenia morfologii kolców dendrytycznych oraz ich funkcjonalno ci (poprzez wywołanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego) w dwóch mysich modelach, reprezentuj cych 1. monogeniczn form autyzmu (model syndromu łamliwego chromosomu X, myszy pozbawione genu fmrp, Fmr1KO) oraz 2. idiopatycznego autyzmu (myszy BTBR T+ Itpr3tf/J). Aby uzyska odpowied na pytanie o mechanizm obserwowanych u nich zaburze porównany uzyskane dane z danymi pochodz cymi od zwierz t z wybiórczo zmienion plastyczno ci neuronaln w obszarze ciała migdałowego. Region ten wybrali my ze wzgl du na nasze wst pne wyniki wskazuj ce na upo ledzenie funkcjonalne plastyczno ci synaptycznej w tym rejonie u obu wspomnianych wcze niej linii myszy. W celu manipulowania plastyczno ci synaptyczn w ciele migdałowatym zwierz tom podamy wektor lentiwirusowy nios cy dodatkow kopi genu metaloproteinazy macierzy-9 (MMP-9), enzymu odpowiedzialnego ci cie macierzy zewn trzkomórkowej, pozwalaj ce na przebudowywanie kolców dendrytycznych w odpowiedzi na bod ce z zewn trz. Je li uzyskane wyniki b d zbli one do tych zaobserwowanych w mysich modelach autyzmu, sprawdzimy, czy podanie tkankowego inhibitora MMP-9 (TIMP-1) odwróci obserwowane przez nas zmiany. Je li terapia taka oka e si skuteczna sprawdzimy tak e czy jej wpływ na poziomie synapsy rozci ga si tak e na zachowania autystyczne myszy. W tym celu wykonamy test mi dzyosobniczego przekazu informacji pomi dzy parami myszy. Test ten sprawdza, czy zwierz ta te ulegaj „zara eniu emocjami“, a wi c bada proste formy empatii. Zwierz ta o profilu autystycznym takich skłonno ci nie wykazuj .