

Schizofrenia to ciężka choroba psychiczna na którą choruje obecnie w Polsce ponad 400 tysięcy ludzi. Psychoza ta charakteryzuje się zaburzeniem postrzegania siebie i otaczającego świata, myślenia oraz odczuwania emocji. Jej objawy są bardzo zróżnicowane i dlatego często postuluje się, że schizofrenia to nie jedno schorzenie, ale wiele chorób, które noszą wspólne miano psychoz schizofrenicznych. Zróżnicowany obraz kliniczny tego schorzenia nasunął przypuszczenie, że jego podłoże jest złożone oraz niejednorodne i jak dotychczas pomimo wielu lat badań nie udało się zdefiniować go jednoznacznie. Fakt ten utrudnia także dobór właściwej farmakoterapii, która obecnie jest mało efektywna. Dlatego poszukiwanie nowych potencjalnych punktów uchwytu dla bardziej skuteczniejszych farmakoterapii w oparciu o najnowsze trendy dotyczące przyczyn rozwoju choroby wydaje się ważne i zasadne.

Ostatnio w badaniach naukowych duże zainteresowanie budzi teoria neurorozwojowa, poparta wynikami badań populacyjnych oraz epidemiologicznych. Wskazują one, że zmiany w funkcji i aktywności układu odpornościowego u matek w okresie ciąży mogą być istotną przyczyną rozwoju schizofrenii u potomstwa. Wykazano, że np. infekcje wirusowe i bakteryjne w okresie ciąży zaburzą naturalne procesy neurorozwojowe oraz prowadzą do zaburzeń komunikacji pomiędzy neuronami, a mikroglejem u rozwijającego się potomstwa. Prowadzi to między innymi do niekontrolowanej aktywacji mikrogleju, obniżenia poziomu czynników troficznych, nasilonej produkcji cytokin prozapalnych, tlenu azotu oraz aminokwasów pobudzających, które uszkodzając neurony mogą prowadzić do zaburzeń psychicznych w dorosłym życiu (Walker i Lue, 2013; Reus i wsp., 2015). Rzeczywiście u pacjentów cierpiących na schizofrenię w badaniach *post mortem* obserwowano aktywację mikrogleju w obszarach zaangażowanych w patogenезę tej choroby, a z wykorzystaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) pokazano zwiększoną liczbę tych komórek u chorych.

Najnowsze trendy pokazują, że istotną rolę w kontroli funkcji i aktywności mikrogleju odgrywają wyspecjalizowane układy białkowe, a wśród nich fraktalkina oraz antygeny powierzchniowe (cluster of differentiation, CD) w tym CD200 oraz ich receptory. Znaczenie tych białek wynika głównie z unikalnej lokalizacji liganda na komórkach neuronalnych (CX3CL1, CD200) oraz jego receptora na komórkach mikrogleju (CX3CR1, CD200R). Jednocześnie wykazano, że efektywność leków przeciwpsychotycznych zwłaszcza nowej generacji prowadzi nie tylko do normalizacji zaburzeń behawioralnych w modelach zwierzęcych (Basta-Kaim et al., 2015), ale także biochemicznych w tym niektórych dysfunkcji komórek mikrogleju (Pagani et al., 2015; Bergon et al., 2015).

Dlatego celem projektu jest określenie czy zmiany w ekspresji i funkcji układów CX3CL1-CX3CR1 oraz CD200-CD200R białek neuronalno-mikroglejowych związane są z pojawianiem się zaburzeń przypominających schizofrenię oraz zbadanie ich roli jako punktu uchwytu w mechanizmach działania leków przeciwpsychotycznych.

Badania prowadzone będą w oparciu o dwa uznane modele schizofrenii w tym opisany przez nas w literaturze światowej neurorozwojowy zwierzęcy model schizofrenii (Basta-Kaim i wsp., 2011a,b, 2012; Basta-Kaim i wsp., 2015), a których istotą są podania endotoksyny bakteryjnej lub komponenty wirusowej poli I:C (Zuckerman i Weiner, 2003) ciężarnym samicom szczurów. Doświadczenia obejmą potomstwo tych samic w różnym wieku, a prowadzone będą na poziomie behawioralnym, biochemicznym i funkcjonalnym łącząc techniki *in vivo* oraz *in vitro* zarówno przed jak i po 14-dniowych podaniach leków przeciwpsychotycznych (kwetiapiny, risperidonu, aripiprazolu oraz leku typowego – chlorpromazyny).

Planowane w projekcie badania pozwolą na poszerzenie wiedzy na temat komunikacji pomiędzy neuronami i mikroglejem oraz wyjaśnią rolę badanych układów białkowych w ich regulacji. Jednocześnie oceniony zostanie wpływ działania czynników niekorzystnych w okresie ciąży na powstawanie zaburzeń w mechanizmach regulujących te interakcje u potomstwa, co poprzez dysfunkcje mikrogleju stanowi istotną przyczynę rozwoju symptomów schizofrenicznych w życiu dorosłym. Uzyskamy także nowe, pionierskie dane dotyczące udziału fraktalkiny oraz antygeny CD200 i ich receptorów w terapeutycznych mechanizmach działania atypowych leków przeciwpsychotycznych, co być może będzie miało wpływ na personalizację terapii oraz poprawi jej skuteczność zwłaszcza u pacjentów lekoopornych.