

Elektrofizjologiczne badania ciała kolankowatego bocznego mózgu szczura w warunkach prawidłowych i patologicznych

Badania będące przedmiotem projektu, który jednocześnie stanowi podstawę dysertacji doktorskiej, skupiają się wokół jednej z wielu, bardzo ważnych struktur neuronalnych tworzących mózgowie ssaków. Ciało kolankowate boczne (ang. *lateral geniculate nucleus*, LGN) znajduje się we wzgórzu - części mózgu, która stanowi swoistą stację przekaźnikową dla sygnałów zmysłowych odbieranych ze środowiska, a korą mózgową odpowiedzialną za wyższe funkcje poznawcze. LGN jest istotną częścią układu wzrokowego, który za pośrednictwem siatkówki oka odbiera sygnały o świetle ze środowiska. Ta skomplikowana anatomicznie i funkcjonalnie struktura, będąca przedmiotem naszych badań, podzielona jest na trzy części: grzbietowo-boczną (ang. *dorsolateral geniculate nucleus*, DLG), brzuszno-boczną (ang. *ventrolateral geniculate nucleus*, VLG) oraz znajdujący się między nimi listek ciała kolankowatego bocznego (ang. *intergeniculate leaflet*, IGL). DLG przetwarza informacje świetlne i wysyła je do pierwszorzędowej kory wzrokowej - tym samym uczestniczy w widzeniu. IGL poprzez integrację bodźców świetlnych z nieświetlnymi za pośrednictwem których synchronizuje rytmy okołodobowe stanowi ważny strukturalny i funkcjonalny element skomplikowanego mechanizmu zegara biologicznego ssaków. VLG natomiast, przypisuje się między innymi funkcje okoruchowe.

Mimo wielu lat badań ciała kolankowatego bocznego, mających na celu staranną analizę wybranych zagadnień fizjologii i patofizjologii LGN, jego opis jest ciągle niepełny. Nasze wcześniej i aktualnie prowadzone badania próbują uzupełnić brakujące informacje, szczególnie w odniesieniu do mechanizmów aktywności elektrofizjologicznej na poziomie pojedynczych komórek nerwowych. Wszystkie doświadczenia wykonywane są przy pomocy następujących technik badawczych: rejestracji elektrofizjologicznych pojedynczych komórek nerwowych patch clamp *in vitro*, zewnątrzkomórkowej rejestracji aktywności pojedynczych neuronów *in vivo* oraz różnych technik barwienia skrawków mózgowia na obecność badanych białek. Celem projektu jest zarówno, pełniejsze poznanie mechanizmów aktywności neuronalnej IGL w warunkach prawidłowych (fizjologicznych) (*Ścieżka fizjologiczna*), jak i nieprawidłowych (patologicznych) na przykładzie wybranej choroby neurologicznej (*Ścieżka patofizjologiczna*). W *ścieżce fizjologicznej* nasze badania skupiają się na opisie wpływu układu oreksynowego na aktywność neuronów IGL. Oreksyny, to peptydy syntetyzowane w obszarze mózgu zwanym bocznym podwzgórzem, które stanowi centrum odpowiedzialne za zachowania pokarmowe i utrzymywanie homeostazy energetycznej organizmu. Dodatkowo, poprzez swoje rozsiane (dyfuzyjne) projekcje, oreksyny wpływają na utrzymanie prawidłowego wzbudzenia mózgowia, oraz regulację tak ważnych procesów fizjologicznych, jak: sen i czuwanie, a także uczenia się i zapamiętywania bodźców wpływających na układ nagrody. Wcześniejsze doniesienia literaturowe, także naszej grupy, pokazują, że oreksyny modulują pracę siatkówki, kory wzrokowej czy struktur zegara biologicznego (w tym IGL). Celem tego projektu jest zbadanie aktywującego wpływu oreksyn na neurony DLG oraz VLG. Badania *ścieżki patofizjologicznej* skupiają się na opisie potencjalnych zaburzeń pracy neuronów LGN w szczurzym modelu jednego z rodzajów epilepsji - napadów nieświadomości (ang. *absence epilepsy/seizures*, AE), które charakteryzują się krótkotrwałym znieuruchomieniem i utratą świadomości, którym towarzyszy patologiczny zapis EEG fal mózgowych. U pacjentów oraz szczurów dotkniętych tą chorobą obserwuje się również zaburzenia rytmu snu. Bardzo interesującym jest fakt, co potwierdziły również nasze badania, że napady AE mają wyraźny profil okołodobowy. Dlatego też biorąc pod uwagę przedstawione powyżej funkcje LGN, informacje o jego nieprawidłowej pracy, mogą stanowić nową, cenną wiedzę dotyczącą mechanizmu generowania napadów nieświadomości, która w przyszłości może zostać wykorzystana w metodach terapeutycznych.

Otrzymane wstępne wyniki pokazują, że układ oreksynowy posiada silny, aktywujący wpływ na neurony DLG oraz VLG. Tym samym, nasze doniesienia są pierwszymi pokazującymi modulacyjny wpływ oreksyn na układ wzrokowy na poziomie wzgórza. Dotychczasowe eksperymenty na szczurzym modelu napadów nieświadomości wskazują na patologie aktywności neuronów IGL, zarówno na poziomie przewodnictwa jonowego jak i transmisji synaptycznej. Dalsze badania pozwolą stwierdzić, czy również neurony DLG i VLG wykazują inną, w stosunku do prawidłowej, aktywność w modelu napadów AE. Zbadany zostanie także wpływ światła, głównego synchronizatora zegara biologicznego, na aktywność neuronalną całego LGN w modelu AE. Podsumowując, kompleksowe badania stanowiące poszczególne elementy tego projektu przybliżają nas do zrozumienia pracy komórek nerwowych wszystkich trzech części LGN. Nie tylko rzucają nowe światło na funkcjonowanie tej struktury neuronalnej w fizjologicznym stanie organizmu. Pozwalają one także wyciągać wnioski na temat ewentualnych anomalii pracy LGN w zaburzeniu neurologicznym jakim są epileptyczne napady nieświadomości, tym samym dostarczając nowych informacji na temat etiologii tej choroby. Wyniki będące przedmiotem dysertacji doktorskiej, są pierwszymi tego rodzaju doniesieniami na świecie, które kompleksowo analizują elektrofizjologiczną aktywność neuronów ciała kolankowatego wzgórza w warunkach prawidłowych i patologicznych.