

Choroba to normalna reakcja na infekcję, tak jak lęk jest normalną reakcją w obliczu zagrożenia. Jest to spowodowane przez rozpuszczalne mediatory które są produkowane przez aktywowane komórki układu odpornościowego: prozapalne cytokiny. Jedną grupą tych mediatorów to chemotaktyczne cytokiny, zwana chemokinami. Koordynują one lokalną jak i systemową reakcję zapalną na patogeny mikrobowe. Przez długi okres czasu mózg był uważany za „uprzywilejowany immunologicznie” organ, jako że posiada szczelną barierę krew-mózg. Jednakże zostało udokumentowane, że komórki w mózgu wykazują ekspresję receptorów dla tych odpornościowych cząsteczek, przez co, między innymi, mogą oddziaływać na nasz mózg wpływając na nasz nastrój i zachowanie. Wiele objawów, które czujemy, gdy jesteśmy chorzy, jest podobne do symptomów depresji (np. obniżony nastrój, zmęczenie, anoreksja, zaburzenia snu) i wiele danych sugeruje, że mogą one mieć udział w patofizjologii zaburzeń psychicznych. Szczególnie interesująca wydaje się koncepcja, że działanie cytokin i stresorów do pewnego stopnia się pokrywa, ponieważ oba czynniki wywołują wspomniane zmiany zachowania jak również zmiany endokrynne (np. dysfunkcja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [PPN], opisanej poniżej). Coraz więcej jest behawioralnych i biochemicznych danych na ten temat, jednakże ciągle brakuje nam funkcjonalnych dowodów na rolę chemokin w mózgu.

Wpływ stresu na funkcjonowanie mózgu jest powszechnie znany. Różne substancje są wydzielane w odpowiedzi na stres by przezwyciężyć stresującą sytuację i zapewnić odpowiednie funkcjonowanie ciała. Można wyróżnić dwie główne odpowiedzi na stres. Pierwsza, szybka, jest związana z aktywacją sympatycznego układu nerwowego i wywołuje reakcję walki lub ucieczki (ang. fight-or-flight). Druga, wolniejsza faza tej reakcji jest związana z aktywacją osi PPN. Działanie stresora pobudza neurony w jądrze przykomorowym podwzgórze do wydzielania kortykoliberyny (ang. corticotropin-releasing hormone, CRH). Gdy CRH przyłącza się do swoich receptorów w przednim płacie przysadki, pobudza tam komórki do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) do krwioobiegu. ACTH z kolei działa na komórki kory nadnerczy, które wydzielają hormony glikokortykosteroidowe, potocznie nazywane hormonami stresu. U ludzi jest to głównie kortyzol, podczas gdy u gryzoni odpowiednikiem jest kortykosteron. Oś PPN jest regulowana przez sprzężenie negatywnie zwrotne i jego właściwe funkcjonowanie odgrywa ważną rolę w hamowaniu odpowiedzi stresowej. Zwiększenie stężenia glukokortykoidów prowadzi do hamowania podwzgórze i przysadki, z czego wynika zastopowanie dalszego wydzielania glukokortykoidów z kory nadnerczy. Jednakże, kiedy ekspozycja na stresor jest długotrwała lub zbyt silna, prowadzi to do zwiększenia się poziomu hormonów stresu i interferuje z prawidłową regulacją osi PPN, co prowadzi do rozwinięcia się różnych rodzajów zaburzeń. Silny lub długotrwały stres jest uważany za czynnik ryzyka w rozwoju chorób afektywnych, w tym depresji lub schizofrenii.

Egzogenna aplikacja kortykosteronu opisana w tym projekcie jest jednym z dobrze scharakteryzowanych zwierzęcych modeli depresji i umożliwia badanie krótko- i długotrwałych zmian bez ryzyka adaptacji zwierzęcia laboratoryjnego do procedury. Stres wywołuje zmiany w wielu regionach mózgu, włączając korę czołową i przedczołową, hipokamp i ciało migdałowate. Ostatnia struktura jest kluczową komponentą sieci mózgu która kształtuje odpowiedź neuronalną na aktywację układu odpornościowego jak również jest zaangażowana w regulację nastroju i odpowiedź stresową. Celem zaproponowanego projektu jest zbadanie jak chemokiny oddziałują z hormonem stresu, kortykosteronem, oraz jak oddziałują na właściwe funkcjonowanie neuronów w ciele migdałowatym oraz pobudzające (glutamatergiczne) i hamujące (GABAergiczne) połączenia synaptyczne tych komórek przy użyciu elektrofizjologicznych technik. Poznanie tych zmian przyczyni się do lepszego poznania mechanizmów, które leżą u podłoża roli chemokin w odpowiedzi stresowej i ich wpływu na rozwój zaburzeń nastroju.