

Serotonina odgrywa istotną rolę w rozwoju mózgu, regulując procesy związane z proliferacją, migracją i różnicowaniem komórek nerwowych. Wykazano, że zaburzenia funkcji układu serotonergicznego w życiu płodowym i w okresie rozwoju postnatalnego prowadzą do powstania nieprawidłowości strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie kory mózgowej i hipokampa. Przypuszcza się, że prenatalna i postnatalna ekspozycja na leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu, obejmujących deficyty w zakresie interakcji społecznych, komunikacji, wzorców aktywności oraz zainteresowań. U chorych z zaburzeniami ze spektrum autyzmu występują również nieprawidłowości w układzie serotonergicznym, który w dorosłym organizmie uczestniczy w szeregu ważnych procesów fizjologicznych i poznawczych. Niewiele jednak wiadomo na temat wpływu ekspozycji na SSRI na rozwój i funkcje układu serotonergicznego. Podstawowym celem tego projektu badawczego jest zweryfikowanie hipotezy, według której ekspozycja na lek z grupy SSRI w okresie pre- i postnatalnego rozwoju mózgu myszy prowadzi do zaburzeń rozwojowych, wpływających na strukturę i funkcje sieci neuronalnej grzbietowego jądra szwu (ang. *dorsal raphe nucleus*, DRN), które jest jednym z głównych źródeł projekcji serotonergiczných w przodomózgowiu. Dla osiągnięcia tego celu zostaną przeprowadzone doświadczenia w trakcie których samice myszy otrzymywać będą w trakcie ciąży i karmienia potomstwa lek z grupy SSRI, fluoksetynę. Przy zastosowaniu metod elektrofizjologicznych i immunohistochemicznych badany będzie wpływ tej procedury na funkcje i morfologię komórek nerwowych DRN potomstwa obydwu płci. Testy behawioralne wykażą wpływ podań fluoksetyny na zachowanie potomstwa. Badania obejmować będą również neurony DRN myszy z nokautem genu *Fmr1*, stanowiących zwierzęcy model zespołu łamliwego chromosomu X, prowadzącego do zaburzeń ze spektrum autyzmu. W drugiej fazie projektu zbadany będzie udział receptora serotoninowego 5-HT₇, regulującego procesy kształtowania się prawidłowej struktury komórek nerwowych, w zmianach funkcjonalnych i morfologicznych neuronów DRN, związanych z pre- i postnatalną ekspozycją na fluoksetynę. Badania obejmować będą podania antagonisty receptora 5-HT₇, związku SB 269970, łącznie fluoksetyną a także podania nowego leku przeciwdepresyjnego, wortioksetyny, która wykazuje działanie antagonistyczne wobec receptora 5-HT₇. Zakończenie drugiej fazy projektu stanowić będą badania, których celem będzie opis struktury i funkcji neuronów DRN myszy z nokautem receptora 5-HT₇.

Przeprowadzenie proponowanych badań pozwoli na dogłębne scharakteryzowanie neuronalnych mechanizmów, leżących u podstaw zaburzeń czynności DRN, związanych z ekspozycją na lek z grupy SSRI w okresie pre- i postnatalnego rozwoju mózgu oraz roli receptorów 5-HT₇ w tych zjawiskach. Wyniki proponowanych badań przyczynią się do zrozumienia roli układu serotonergicznego w procesach rozwoju mózgu i ich zaburzeń, prowadzących do trwałych zmian, które mają związek z patofizjologią autyzmu. W dalszej perspektywie wyniki przyczynią się do ukierunkowania badań, zmierzających do znalezienia sposobów zapobiegania zaburzeniom wywoływanym przez leki przeciwdepresyjne.