

Minęło już ponad 100 lat od wprowadzenia terminu schizofrenia przez szwajcarskiego psychiatrę, Eugena Bleulera. W tym czasie człowiek zdążył postawić pierwszy krok na Księżycu, przeprowadzić zapłodnienie pozaustrojowe, a także zainicjować rewolucję cyfrową, tworząc komputer, a później internet. Niestety, mimo tak ogromnego postępu w wielu dziedzinach nauki, również w obszarze dyscyplin medycznych, przyczyna powstawania schizofrenii wciąż pozostaje niewyjaśniona.

Choroba ta jest ciężkim schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, które dotyka nawet 1 % populacji na świecie, co tylko w Polsce przekłada się statystycznie na ponad 370 tysięcy przypadków. Schizofrenia charakteryzuje się objawami takimi jak: halucynacje, urojenia, pobudzenie, apatia, obniżona koncentracja, a także upośledzenie pamięci. Istnieje wiele teorii próbujących wyjaśnić przyczynę pojawiania się tych zaburzeń. Jedną z nich, popartą badaniami populacyjnymi, epidemiologicznymi oraz biochemicznymi, jest koncepcja wskazująca na duże znaczenie procesów zapalnych. Pokazuje ona związek między większą zachorowalnością na schizofrenię u potomstwa a narażeniem matek na aktywację układu immunologicznego (odpornościowego) w wyniku ekspozycji na infekcje bakteryjne bądź wirusowe w okresie ciąży. Takie pobudzenie prowadzi do zaburzenia homeostazy komunikacji między komórkami nerwowymi a mikroglejem w mózgu nowo rozwijającego się organizmu, a w konsekwencji powoduje wykształcenie w życiu dorosłym objawów charakterystycznych dla schizofrenii.

Mikroglej to rezydujące w mózgu komórki odpornościowe, które stanowią pierwszą linię obrony przed infekcjami. W przypadku zakażenia, uszkodzone neurony wysyłają sygnał alarmowy, który pobudza komórki mikrogleju. Następnie dochodzi do neutralizowania patogenów, resztek komórkowych oraz innych potencjalnie szkodliwych elementów, a tym samym do przywrócenia równowagi w mózgu i zatrzymania procesów chorobotwórczych. Sprawne działanie komunikacji pomiędzy komórkami nerwowymi a mikroglejem, możliwe jest dzięki układom białkowym, uczestniczącym w regulacji tych interakcji.

Szczególnie interesujące, w kontekście badań prowadzonych w ramach mojego projektu doktorskiego, są systemy białkowe, które angażują do działania antygen różnicowania komórkowego CD200, chemokine CX3CL1 oraz wyspecjalizowane struktury odbierające przesłane przez nie informacje – receptory: CD200R i CX3CR1. Cechą, która wyróżnia CD200-CD200R oraz CX3CL1-CX3CR1 spośród innych układów białkowych jest specyficzna lokalizacja ich składowych – ligandy białkowe (CD200, CX3CL1) wydzielane są głównie przez neurony, natomiast funkcjonalne receptory (CD200R, CX3CR1) obecne są głównie na komórkach mikrogleju.

W związku z powyższym, celem prowadzonych przeze mnie badań jest sprawdzenie hipotezy mówiącej, że aktywacja układu immunologicznego matki w okresie ciąży przez podanie czynników o pochodzeniu bakteryjnym i wirusowym:

- 1) prowadzi do powstawania zaburzeń, odzwierciedlających objawy schizofrenii, w zachowaniu dorosłych szczurów, będących potomstwem tych matek;
- 2) wywiera długotrwały niekorzystny wpływ na poziom układów białkowych, odpowiedzialnych za prawidłowe interakcje neuronalno-mikroglejowe, czyli CD200-CD200R oraz CX3CL1-CX3CR1.

Badania biochemiczne wykonuję zarówno u młodego, jak i dorosłego potomstwa szczurów, co pozwala na dogłębne poznanie mechanizmów przyczyniających się do powstania schizofrenii. Dodatkowo próbuję określić mechanizmy molekularne, odpowiadające za działanie wybranych leków przeciwpsychotycznych, stosowanych obecnie w leczeniu schizofrenii. Analizuję również wpływ neuroleptyków na zachowanie oraz parametry biochemiczne potomstwa szczurów. Jednocześnie, aktywność tych leków badam z zastosowaniem unikatowej techniki jaką są hodowle organotypowe, które zachowują połączenia między komórkami nerwowymi i mikroglejem, umożliwiając przeprowadzenie wielopłaszczyznowej analizy ich komunikacji. Kolejnym elementem prowadzonych przeze mnie badań jest ocena odpowiedzi komórek układu odpornościowego, pochodzących z obwodu, czyli splenocytów (komórki śledziony) oraz tymocytów (komórki wywodzące się z grasicy) na prenatalne traktowanie czynnikami pochodzenia bakteryjnego i wirusowego u dorosłego potomstwa szczurów. Badania te pozwolą na uzyskanie szerokiego obrazu działania infekcji na interakcje komórek immunokompetentnych w mózgu i na obwodzie. Projektem dodatkowym są badania mające na celu sprawdzenie hipotezy opartej o tzw. teorię „dwóch uderzeń”, która zakłada, że zaburzenia procesów neurorozwojowych w mózgu, powstałe w okresie prenatalnym, stanowią podłoże dla zwiększonej wrażliwości na szkodliwe bodźce w życiu dorosłym, nasilając tym samym podatność na wykształcenie objawów schizopodobnych.

Mam ogromną nadzieję, że wyniki uzyskane w ramach przygotowywanej przeze mnie rozprawy doktorskiej przede wszystkim przyczynią się do poszerzenia wiedzy dotyczącej procesów leżących u podstaw powstawania schizofrenii, ze szczególnym uwzględnieniem komunikacji pomiędzy komórkami immunokompetentnymi, a w przyszłości posłużą być może do stworzenia nowego podejścia terapeutycznego.