

## **Wpływ wybranych chemokin na właściwości komórek nerwowych i przekaźnictwo synaptyczne w obszarze kompleksu ciała migdałowatego szczura**

Przez wiele lat dominował pogląd, że mózg, ze względu na swoją szczelną barierę krew-mózg, jest immunologicznie uprzywilejowany i odcięty od patogenów krążących w naszym organizmie. Jednak coraz więcej danych sugeruje, że układ odpornościowy i nerwowy są ze sobą ściśle połączone i wraz z układem hormonalnym tworzą jeden złożony system – każdy z nich wydziela specyficzne dla siebie przekaźniki – neurony, hormony, czy cytokiny/chemokiny – które aktywują receptory zlokalizowane na komórkach pozostałych układów. Wykazano, że chemokiny, czyli grupa CHEMOTaktycznych cytoKIN, białek układu odpornościowego, pierwotnie uważana jedynie za mediatory stanu zapalnego, obecnie może pełnić funkcję neuroprzekaźnika i modulować przekazywanie sygnału elektrycznego w mózgu. Sugeruje się, że chemokiny można zaliczyć do grupy neuroprzekaźników (dowodzi tego szczególnie obecność receptorów dla chemokin na neuronach, ich lokalizacja w zakończeniach nerwowych w postaci pęcherzyków synaptycznych wraz z klasycznymi neuroprzekaźnikami, uwalnianie tych pęcherzyków pod wpływem depolaryzacji neuronów), jednak zaskakująco niewiele wiadomo na temat mechanizmów odpowiedzialnych za modulację transmisji synaptycznej przez te białka. Szczególnie interesującymi przedstawicielami grupy chemokin są CXCL12 i CX3CL1, gdyż ich receptory wykazują stałą ekspresję w mózgu, co sugeruje ich rolę znacznie wykraczającą poza mediowanie stanu zapalnego, jak np. regulację komunikacji pomiędzy neuronami i komórkami glejowymi. Komórki glejowe posiadają receptory dla chemokin, które umożliwiają im reagowanie na te substancje, jak również same są zdolne do ich produkcji zarówno podczas stanu zapalnego, jak i w czasie stresu. Uważa się, że długotrwałe utrzymujący się stan zapalny może być jednym z potencjalnych przyczyn depresji i innych chorób układu nerwowego. Co ciekawe, istnieje duże podobieństwo pomiędzy symptomami obserwowanymi w czasie utrzymującego się stanu zapalnego jak i w czasie długotrwałego stresu. Dzieje się to na poziomie komórkowym, systemowym oraz na poziomie zachowania. Powiązanie pomiędzy długotrwałym stanem zapalnym, a występowaniem depresji jest przedmiotem intensywnych badań w wielu ośrodkach naukowych.

Ciało migdałowe jest strukturą układu limbicznego, odpowiedzialną za reakcje emocjonalne oraz za przetwarzanie informacji w czasie stresu, jak i stanu zapalnego. Potwierdzone zostało to zarówno w modelach zwierzęcych, jak i w badaniach przy użyciu technik neuroobrazowania u ludzi. W obszarze ciała migdałowatego wykazano wzajemną ko-ekspresję zarówno receptorów dla glukokortykoidów, jak i CX3CL1 i CXCL12. Przeprowadzone badania wykazały ich istotną rolę w warunkowaniu stanów lękowych. W modelach zwierzęcych wykazano także wpływ astrocytów, jednego z typów komórek glejowych, na warunkowanie tych reakcji emocjonalnych.

Celem projektu jest zarówno pełniejsze poznanie mechanizmów aktywności neuronalnej w kompleksie jąder ciała migdałowatego w warunkach prawidłowych (fizjologicznych, *Ścieżka fizjologiczna*) jak i nieprawidłowych (patofizjologicznych, *Ścieżka patofizjologiczna*) na przykładzie wybranego stanu patologicznego, czyli przewlekłego stresu. W ramach ścieżki fizjologicznej nasze badania skupiają się na opisie wpływu wybranych chemokin na aktywność neuronów w kompleksie ciała migdałowatego. Z kolei eksperymenty w ramach *ścieżki patofizjologicznej* skupiają się na badaniach potencjalnych zaburzeń pracy neuronów w kompleksie jąder ciała migdałowatego w szczurzym modelu stresu polegającego na jedno i wielorazowych zastrzykach kortykosteronu, hormonu stresu. Badania wstępne wykonane w ramach projektu wykazały istotną rolę chemokiny CX3CL1 w modulacji wzajemnych oddziaływań pomiędzy przekaźnictwem pobudzającym i hamującym w obszarze ciała migdałowatego. Prawdopodobnie zarejestrowane przez nas efekty związane są nie tylko z aktywacją receptorów dla CX3CL1 zlokalizowanych na komórkach glejowych, lecz również z pobudzeniem tych receptorów na komórkach nerwowych. Przeprowadzone przez nas barwienia skrawków mózgu potwierdziły występowanie receptora CX3CR1 zarówno na mikrogleju, jak i na neuronach. Dalsze badania pomogą stwierdzić czy również druga chemokina, CXCL12, moduluje przekaźnictwo synaptyczne w tej strukturze, oraz czy i w jaki sposób zachodzi do zaburzeń tych efektów podczas krótko i długotrwałego podniesionego poziomu kortykosteronu.

Przedstawione powyżej wyniki, będące przedmiotem dysertacji doktorskiej, są pierwszymi tego rodzaju doniesieniami na świecie, uzyskanymi z badań, które kompleksowo analizują elektrofizjologiczną aktywność neuronów ciała migdałowatego pod wpływem chemokin w warunkach prawidłowych i patologicznych. Szczegółowy opis wpływu chemokin na aktywność sieci neuronalnej ciała migdałowatego pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów neuroimmunoendokrynologicznych, leżących u podstaw reakcji na stres i może przyczynić się do odkrycia nowych bardziej skutecznych terapii zaburzeń związanych ze stresem.