

Narkotyki to grupa naturalnych i syntetycznych substancji psychoaktywnych, które wpływają na działanie organizmu i powodują uzależnienia. W ostatnich latach dramatycznie wzrasta tendencja do używania narkotyków, a wśród nich amfetamin i jej pochodnych (np. metamfetaminy i ecstasy). Jest to problem globalny, który dotyczy także Polski, a metamfetamina jest narkotykiem powszechnie stosowanym na świecie przez około 37 mln ludzi. Jej synteza jest stosunkowo prosta z łatwo dostępnych składników, co powoduje, że metamfetamina jest tańsza od innych narkotyków. Dlatego metamfetamina jest często narkotykiem z wyboru dla osób młodych. Niestety, metamfetamina charakteryzuje się wysokim potencjałem uzależniającym i dużą toksycznością.

Wyniki badań ostatnich lat jednoznacznie wskazują, że w mózgu znajduje się aktywna pula neuronalnych komórek progenitorowych (ang. neural progenitor cells, NPCs) z których w przeciągu całego życia, nawet u osób dorosłych, powstają nowe komórki nerwowe (neurony). Neurony te są następnie wbudowywane w sieci komórek nerwowych i uczestniczą w procesach poznawczych, takich jak uczenie się i pamięć. Nasze badania wykazały, że metamfetamina hamuje przemianę neuronalnych komórek progenitorowych do w pełni wykształconych komórek nerwowych. Ponadto wykazaliśmy, że ten proces jest odpowiedzialny za rozwój zaburzeń pamięci i procesów poznawczych. W obecnym wniosku grantowym proponujemy badania nad poznaniem mechanizmów tych zmian.

Proponowane badania skoncentrują się na procesach zapalnych indukowanych przez tzw. „inflamasom” (ang., inflammasome). Aktywacja inflamasomu prowadzi do powstania interleukiny-1 β (IL1 β), która negatywnie wpływa na przekształcenie komórek progenitorowych w neurony. Nasze badania wskazują, że neuronalne komórki progenitorowe są bardzo wrażliwe na działanie IL1 β , jednak IL1 β nie jest produkowana przez te komórki, a raczej przez astrocyty, tzn. przez inny typ komórek występujących w mózgu. Zgodnie z tymi wynikami sformułowaliśmy **główną hipotezę obecnego wniosku grantowego, że metamfetamina aktywuje inflamasom w astrocytach, uwalnia IL1 β , która następnie wpływa na neuronalne komórki progenitorowe powodując ich nieprawidłowe różnicowanie do neuronów i rozwój zaburzeń procesów poznawczych.**

Nasz wniosek grantowy jest oparty zarówno o badania przeprowadzane w hodowlach komórkowych jak i na zwierzętach. Model badawczy obejmuje przewlekłe podawanie metamfetaminy, które ściśle naśladuje dawkowanie tego narkotyku u osób uzależnionych. Wielodyscyplinarne analizy oszacują natężenie reakcji zapalnych, zaburzeń stresu oksydacyjnego i funkcji mitochondriów, badania metabolitów produkowanych przez mitochondria oraz różnicowanie neuronalnych komórek progenitorowych do w pełni wykształconych neuronów. W badaniach tych zastosujemy najnowsze metody biologii molekularnej i wizualizację po barwieniu na specyficzne markery komórkowe.

Nie ma w tej chwili skutecznej terapii leczącej z uzależnienia od metamfetaminy. Dlatego nasz projekt stanowi alternatywne podejście do terapii poprzez przeciwdziałanie długotrwałym skutkom działania tego narkotyku. Przeprowadzenie proponowanych badań pozwoli nam na ustalenie nowych strategii terapeutycznych polegających na leczeniu i prewencji neurotoksyczności wywołanej używaniem metamfetaminy. Tak więc proponowane badania będą miały fundamentalne znaczenie dla poprawy zdrowia publicznego.