

Zaburzenia ze spektrum autyzmu stanowią heterogenną grupę chorób neurorozwojowych, których typowymi objawami są zaburzenia komunikacji, interakcji społecznych, a także powtarzające się, stereotypowe zachowania i zawężone zainteresowania. Większość pacjentów nie osiąga pełnej samodzielności życiowej, nie ma etatu. Co więcej, około 40% pacjentów cierpi na niepełnosprawność intelektualną. Liczba przypadków stale rośnie – w Europie określa się rozpowszechnienie spektrum autyzmu na ok. 1 na 100 dzieci, a w USA 1 na 68. Podłoże autyzmu ma wieloczynnikową naturę. Badania ostatnich lat wskazują na zaburzenia funkcji mitochondriów i metabolizmu energetycznego u pacjentów z autyzmem. Kluczową rolę w regulacji funkcji mitochondriów i bioenergetyki komórki pełni sygnalizacja zależna od zewnątrzkomórkowego ATP. Sygnalizacja ta, poprzez powiązanie z metabolizmem energetycznym komórki, integruje i spaja całość procesów fizjologicznych w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Podwyższony poziom ATP w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a następnie aktywacja specyficznych neuronalnych receptorów purynergicznych i nadmierny napływ jonów wapnia do zakończeń neuronalnych może prowadzić do przeładowania mitochondriów jonami wapnia i dysfunkcji tych organelli oraz zaburzeń bioenergetycznych. Chociaż częstość występowania klasycznej choroby mitochondrialnej u dzieci z autyzmem jest stosunkowo niska (ok. 5%), to około 30-50% pacjentów wykazuje zmienione biomarkery mitochondrialne i zaburzenia bioenergetyczne. Hipoteza niniejszego projektu zakłada, że nadmierne uwalnianie ATP z komórek neuronalnych lub glijowych i wzrost jego poziomu w przestrzeni międzykomórkowej, a następnie pobudzenie specyficznych receptorów purynergicznych (P2X lub P2Y) są kamieniem węgielnym neuronalnych zaburzeń bioenergetycznych, które prowadzą do autyzmu. Nasze bardzo obiecujące badania wstępne na szczurzym modelu autyzmu otrzymanym przez podanie ciężarnym samicom kwasu walproinowego (VPA) wykazały u potomstwa podwyższony poziom ATP w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zaburzenia funkcji mitochondriów w mózgu. Istnieją również przesłanki, iż sygnalizacja zależna od ATP może mieć istotne znaczenie w tworzeniu zachowań autystycznych. Wskazują na to dotychczasowe próby terapii, w których poprzez niespecyficzną modulację systemu sygnalizacji nukleotydowej z wykorzystaniem suraminy uzyskano złagodzenie zachowań autystycznych i poprawę zdolności poznawczych w mysim modelu autyzmu. Do chwili obecnej nie badano jednak zależności pomiędzy sygnalizacją purynergiczną, zaburzeniami bioenergetycznymi i tworzeniem zachowań autystycznych. Dlatego celem badań w niniejszym projekcie, prowadzonych na wielu poziomach złożoności w zwierzęcym modelu autyzmu indukowanego prenatalną ekspozycją na VPA jest zbadanie: 1) mechanizmów odpowiedzialnych za nadmierne uwalnianie ATP w mózgu; 2) czy wzrost poziomu zewnątrzkomórkowego ATP odpowiedzialny jest za zaburzenia funkcji mitochondriów w zakończeniach neuronalnych; 3) czy zaburzenia sygnalizacji purynergicznej są odpowiedzialne za zmiany bioenergetyczne w zakończeniach neuronalnych, które prowadzą do zmian komunikacji neuronalnej i zaburzeń behawioralnych; 4) czy modulacja specyficznych receptorów purynergicznych wpływa na poprawę zaburzeń behawioralnych.

Projekt realizowany w przedklinicznym modelu autyzmu jest innowacyjny i przyczyni się do wyjaśnienia mechanizmów zaburzeń metabolicznych obserwowanych u pacjentów z autyzmem. Rola zewnątrzkomórkowego ATP działającego na specyficzne receptory purynergiczne P2 w dysfunkcji mitochondriów synaptycznych i deregulacji bioenergetycznej zakończeń neuronalnych nie została dotychczas zbadana. Badania te są szansą na lepsze zrozumienie patomechanizmu autyzmu i opracowanie skutecznych związków farmakologicznych w leczeniu zaburzeń energetycznych i behawioralnych w autyzmie. Może to przynieść wymierną korzyść dla poprawy komfortu życia chorych i ich rodzin, ma też istotny wymiar ekonomiczny.