

Jednym z zaburzeń charakterystycznych dla pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu są zmiany w przetwarzaniu zmysłowych wrażeń czuciowych – tzw. informacji somatosensorycznej. Osoby z autyzmem często przejawiają nadwrażliwość lub niedowrażliwość na dotyk. Dla niektórych każde lekkie wrażenie czuciowe może być odbierane dużo zbyt intensywnie. Dla innych każdy dotyk, nawet silny, może uciekać uwadze. Szczególnie u dzieci może to prowadzić do istotnych problemów w życiu codziennym – defensywnych postaw w kontakcie z rówieśnikami, aktywnego unikania kontaktu fizycznego, negatywnych skojarzeń związanych z nowymi doświadczeniami, czy nawet agresji w odpowiedzi na próby dotyku i interakcji. Problemy te mogą być jednym z aspektów związanej z autyzmem trudności w nawiązywaniu interakcji społecznych. Niestety, mózgowy mechanizm odpowiedzialny za zmienione przetwarzanie informacji czuciowej w autyzmie są w zasadzie nieznane. To z kolei uniemożliwia opracowanie celowanych terapii mogących pomóc dotkniętym tym problemem pacjentom.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu manifestują się już na bardzo wczesnych etapach życia. Dlatego też uważa się, że ich podłoże kształtuje się jeszcze w życiu płodowym, gdzie dochodzi do drobnych zmian w anatomii i funkcji rozwijającego się mózgu. Jak sugerują współczesne badania, jedną z takich zmian może być zaburzenie w równowadze i proporcji między impulsami pobudzającymi i hamującymi komórki nerwowe – neurony, w centralnym układzie nerwowym. Nadmierne hamowanie procesowanych w mózgu sygnałów czuciowych, lub niemożliwy do wyhamowania ich nadmiar, może być przyczyną omawianej nadwrażliwości lub niedowrażliwości dotykowej. Najwięcej badań próbujących zgłębić ten problem prowadzonych było na korze mózgu. Kora nie jest jednak jedyną strukturą odpowiedzialną za przetwarzanie informacji zmysłowych. Podstawą prawidłowej pracy mózgu jest połączona aktywność wszystkich jego struktur, a badacze coraz więcej uwagi poświęcają nie tylko samej korze, ale i jej połączeniom ze strukturami leżącymi w głębi mózgu. Jedną z takich struktur jest wzgórze. Wraz z korą tworzy ono precyzyjnie dostrojoną sieć wzgórzowo-korowych pętli neuronalnych odpowiedzialnych za wstępne filtrowanie, przetwarzanie, dystrybucję i integrację impulsów zmysłowych, w tym somatosensorycznych, w całym ośrodkowym układzie nerwowym. Wiadomo że anatomiczne i funkcjonalne zmiany w obwodach wzgórzowo-korowych często identyfikowane są u pacjentów z autyzmem, ale ani podłoże występowania tych zmian ani ich dokładny wpływ na pracę mózgu nie są dobrze scharakteryzowane. Dlatego też **celem mojego projektu jest zbadanie czy zmieniona równowaga między pobudzaniem i hamowaniem w mózgu prowadzi do związanych z autyzmem zmian czuciowych poprzez anomalie w działaniu wzgórzowo-korowych pętli neuronalnych.**

Badania prowadzę na modyfikowanych genetycznie myszach, w których neurony pobudzające lub hamujące inne neurony pozbawione są genu *Tsc2*. Mutacje w tym genie u ludzi prowadzą do stwardnienia guzowatego. Około 50% pacjentów cierpiących na tę chorobę diagnozowanych jest także z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Wskazuje to na wspólną etiologię zmian w funkcjonowaniu mózgu w stwardnieniu guzowatym i autyzmie na poziomie zaburzeń genetycznych, molekularnych i/lub rozwojowych. Stąd też badania na zwierzęcych modelach doświadczalnych z celowanymi mutacjami w *Tsc2* istotnie pomagają nam w zrozumieniu podstaw samego autyzmu.

W projekcie wykonana zostanie kompleksowa analiza aktywności neuronalnej w obrębie pętli wzgórzowo-korowych u dotkniętych mutacją myszy, jak i przebadana zostanie ich skłonność do kontaktów społecznych i chęć do wchodzenia w kontakt fizyczny z innymi przedstawicielami swojego gatunku. Badania behawioralne przeprowadzone zostaną za pomocą nowoczesnych metod pozwalających na rejestrowanie i analizę zachowań społecznych poszczególnych myszy żyjących w grupie. **Dzięki zaplanowanym eksperymentom, możliwe będzie powiązanie określonych deficytów w funkcjonowaniu wybranych struktur mózgu z konkretnymi deficytami czuciowymi i społecznymi – aspektami charakterystycznymi i ważnymi w diagnozie autyzmu. Scharakteryzowanie dynamiki i fizjologicznego zakresu aktywności wspomnianych obwodów neuronalnych może otworzyć drogę do opracowania strategii terapeutycznych dla różnych przejawów zaburzeń ze spektrum autyzmu.**