

Zmiany ekspresji receptorów purynergicznych w procesie rozwoju mózgu w szczurzym modelu autyzmu indukowanego prenatalną ekspozycją na kwas walproinowy

Lidia Babiec

Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału

Sygnalizacja purynergiczna zależna od zewnątrzkomórkowych nukleotydów i nukleozydów pełni istotną rolę w neuromodulacji, plastyczności neuronalnej oraz w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Uwolnione do przestrzeni synaptycznej nukleotydy i nukleozydy, łącząc się ze specyficznymi receptorami w mózgu, regulują funkcje poznawcze, motoryczne i pamięć, dlatego sygnalizacja purynergiczna bierze również udział w rozwoju wielu stanów patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Do chwili obecnej nie badano jednak mechanizmów neurotransmisji purynergicznej w patologii autyzmu, choć dotychczasowe próby terapii oparte na niespecyficznej modulacji systemu sygnalizacji nukleotydy, z wykorzystaniem suraminy, prowadzą do złagodzenia zachowań autystycznych i poprawy zdolności poznawczych w mysim modelu autyzmu. Badania własne wykazały zwiększony poziom ATP oraz jego metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym w zwierzęcym modelu autyzmu oraz wzrost ekspresji białek odpowiedzialnych za uwalnianie ATP do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zmiany enzymów degradujących nukleotydy w sposób zależny od struktury mózgu. **Celem badań** prowadzonych w bieżącym roku była analiza ekspresji wybranych receptorów purynergicznych na różnych etapach rozwoju mózgu szczura w zwierzęcym modelu autyzmu wywołanego prenatalnym podaniem kwasu walproinowego.

Samicom szczurów stada Wistar podawano kwas walproinowy (VPA) w jednorazowej dawce (450 mg/kg) w 12.5. dniu ciąży. Badania prowadzono na mózgach zwierząt potomnych na trzech etapach rozwoju: w 19 dniu embrionalnym (ED19), oraz w 25 i 52 dniu po urodzeniu (25 i 52PND). Metodą qPCR w czasie rzeczywistym badano ekspresję genów, natomiast metodą Western blot oznaczano poziom białka wybranych receptorów.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że w wyniku ekspozycji na VPA w mózgu zwierząt potomnych w ED19 dochodzi do zmian ekspresji receptorów jonotropowych P2X oraz metabotropowych dla adenozyliny. Wykazano obniżenie ekspresji receptorów P2X1 i P2X7 zaangażowanych w regulację procesów migracji neuronów i tworzenie wypustek neuronalnych, oraz wzrost poziomu receptorów adenozylinowych A2A i A3. W mózgu młodych zwierząt (25 PND) po prenatalnej ekspozycji na VPA dochodzi natomiast do drastycznego spadku poziomu mRNA i białka receptora P2Y2, który bierze udział w regulacji neurogenezy. Największe zaburzenia wykazano w mózgu zwierząt młodych-dorosłych. W mózgu 52-dniowych szczurów zaobserwowano wzrost poziomu receptorów P2X1, P2X3 i P2X4, z jednoczesnym obniżeniem poziomu receptorów P2X7 i P2Y1, istotnych w regulacji sygnalizacji neuronalno-glejujowej.

Podsumowując, ekspresja receptorów purynergicznych zmienia się w zależności od etapu rozwoju mózgu i wskazuje na ich udział w różnych procesach rozwojowych, takich jak wzrost neurytów, czy postnatalna neurogeneza. Prenatalna ekspozycja na VPA zaburza homeostazę receptorów purynergicznych na wczesnym krytycznym etapie rozwoju mózgu oraz w mózgu młodych zwierząt, co może prowadzić do zaburzenia tworzenia się synaps i całych obwodów neuronalnych, przyczyniając się w ten sposób do patologii rozwoju neuronalnego i autyzmu.