

Choroby neurologiczne i neuropsychiatryczne dotyczą znaczącą część populacji. W przypadku wielu pacjentów obecnie stosowane terapie nie przynoszą pożądanych rezultatów. Dzieje się tak m.in. dlatego, że mechanizmy powstawania wspomnianych zaburzeń wciąż stanowią pewną zagadkę dla świata nauki.

Coraz więcej danych wskazuje, że u podłoża tych chorób mogą leżeć zaburzone procesy plastyczności synaptycznej. Fizjologicznie, procesy plastyczności synaptycznej stanowią podstawę uczenia się i adaptacji na bodźce płynące ze środowiska. Ich funkcjonalnymi domenami są synapsy pobudzające, stanowiące złącza komunikacyjne pomiędzy neuronami, które ulegają wzmocnieniu lub osłabieniu na skutek pojawienia się bodźca lub jego braku. Synapsy zlokalizowane są na niewielkich wypustkach, zwanych kolcami dendrytycznymi; zmiany w kształcie i gęstości tych ostatnich obserwowane są w wielu chorobach neuropsychiatrycznych i stanowią jedną z przesłanek dla hipotezy o zaburzonej plastyczności synaptycznej leżącej u podstaw tych zaburzeń. Kluczowym problemem do rozwiązania pozostaje zatem wyjaśnienie mechanizmu powstawania zmian w kolcach dendrytycznych, a także, jak takie zmiany przekładają się na obraz chorobowy.

Białkami, których znaczenie wykazano w fizjologicznej plastyczności synaptycznej, a także ich nieprawidłową aktywność udokumentowano w wielu chorobach neuropsychiatrycznych są metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej 9 (MMP-9) oraz kinaza syntazy glikogenu  $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ). Zwierzęta z zaburzoną aktywnością MMP-9 lub GSK- $3\beta$  wykazują problemy w zadaniach polegających na uczeniu się, a także obserwuje się u nich nieprawidłowo wykształcone kolce dendrytyczne. Dodatkowo wykazano, że MMP-9 i GSK- $3\beta$  mogą współuczestniczyć w procesach kształtowania struktury kolców dendrytycznych.

Pierwszym celem niniejszego projektu jest zbadanie podłoża deficytów socjalnych u myszy ze zmodyfikowaną formą białka GSK- $3\beta$ , które to zaburzenia mogą stanowić model dla objawów obserwowanych np. w autyzmie czy schizofrenii. Zamierzamy zbadać u tych myszy aktywność regionów mózgu, które odpowiedzialne są za przetwarzanie bodźców społecznych, a których aktywność zaburzona jest właśnie w wymienionych wyżej chorobach. W przypadku wykazania nieprawidłowości, kolejnym etapem będzie zbadanie, czy w rejonach tych można zaobserwować również zaburzenia w strukturze kolców dendrytycznych.

Kolejnym zadaniem będzie sprawdzenie, czy podawanie substancji hamującej aktywność białka MMP-9 myszom ze zmodyfikowanym białkiem GSK- $3\beta$ , spowoduje złagodzenie społecznych deficytów u tych zwierząt, a także, czy wpłynie to na odwrócenie zaburzeń w strukturze kolców dendrytycznych, zaobserwowanych w rejonach istotnych dla przetwarzania bodźców społecznych.

Wyniki uzyskane w tym projekcie dostarczą danych na temat związku białka GSK- $3\beta$  z objawami deficytów społecznych oraz pozwolą odpowiedzieć na pytanie czy deficytom tym może towarzyszyć zaburzona plastyczność synaptyczna. Dodatkowo pozwolą wykazać, że hamowanie aktywności MMP-9 może być celem w leczeniu zaburzeń związanych z nieprawidłową aktywnością białka GSK- $3\beta$ . Ponadto, dostarczą nowe dowody na potwierdzenie istniejącej hipotezy o związku zaburzonej plastyczności z chorobami neurologicznymi i neuropsychiatrycznymi.