

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Modele zwierzęce stanowią niezbędne narzędzie w badaniach nad etiologią i terapią zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN), m.in. związanych z lękiem, depresją oraz reakcją stresową (np. zespół stresu pourazowego, PTSD). Wymienione zaburzenia stanowią istotny problem społeczny i ekonomiczny ze względu na niedostateczne poznanie mechanizmów prowadzących do ich powstania i rozwoju oraz brak skutecznych metod leczenia. Ciało migdałowate, a w szczególności jego jądro środkowe (CeA), jest jedną z kluczowych struktur regulujących reakcje związane ze strachem i lękiem oraz odpowiedź stresową. Szczurzy model elektrycznej stymulacji (ES) tego regionu mózgowia jest metodą najbardziej zbliżoną do zjawisk patologicznych zachodzących u osób cierpiących na zaburzenia psychiczne związane z nadaktywnością ciała migdałowatego. Należy podkreślić, że w badaniach nad przyczynami i terapią tych zaburzeń nieodzowne są modele zwierzęce, a z uwagi na wysokie podobieństwo przebiegu ludzkich procesów neurofizjologicznych i behawioralnych, model szczurzy jest dobrze udokumentowany i powszechnie stosowany. W naszych poprzednich badaniach pilotażowych wykazaliśmy, że długotrwała ES CeA powoduje wzrost poziomu zachowań lękowych i aktywności lokomotorycznej szczurów (behawior ucieczki). Ponadto przewlekła nadaktywność CeA wpłynęła na neuroendokrynną odpowiedź stresową, co odzwierciedlał znaczny wzrost poziomu kortykosteronu w osoczu, a także na osłabienie odporności, co przejawiało się leukopenią zwierząt stymulowanych. Wykazaliśmy również, że suplementacja GOS wpłynęła na złagodzenie wszystkich tych zmian, potrzebne są jednak dodatkowe badania (np. analizy neurochemiczne), aby potwierdzić skuteczność GOS.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się relacjom pomiędzy mikroflorą jelitową (mikrobiomem) a funkcjonowaniem OUN. Mikrobiom wpływa na aktywację szlaków neuronalnych i tym samym przyczynia się do prawidłowego rozwoju mózgowia, reguluje reaktywność podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej osi stresowej oraz oddziałuje na wyższe funkcje poznawcze. Z kolei nieprawidłowości w składzie flory bakteryjnej, oddziałując na funkcje fizjologiczne, mogą przyczyniać się do rozwoju wielu chorób, począwszy od stanów zapalnych i otyłości, aż do wcześniej wymienianych zaburzeń psychicznych. Galaktooligosacharydy (GOS) należą do prebiotyków - cukrów złożonych, które nie są trawione przez ludzki organizm, ale promują i stymulują wzrost probiotycznych mikroorganizmów jelitowych, o których wiadomo, że korzystnie oddziałują na funkcjonowanie OUN. Właściwości probiotyczne GOS zostały potwierdzone w wielu badaniach, a ostatnio wykazano również przeciwłękowy i przeciwdepresyjny potencjał GOS. Właściwości terapeutyczne prebiotyków w zwierzęcych modelach zaburzeń neuropsychiatrycznych zostały ocenione zaledwie w kilku badaniach. Ponadto większość z tych badań wykorzystywała model stresu, w którym występuje niespecyficzna modulacja aktywności wielu regionów mózgu, podczas gdy niniejszy projekt zakłada indukcję nadaktywności ciała migdałowatego poprzez stymulację elektryczną (ES). Wpływ GOS na zmiany behawioralne, neuronalne, endokrynnie i immunologiczne związane z nadaktywnością ciała migdałowatego w modelu szczurzym nie został jeszcze zbadany, dlatego **nadrzędnym celem tego projektu jest sprawdzenie możliwości wykorzystania GOS w terapii zaburzeń psychicznych związanych ze stresem i lękiem.** Nasza hipoteza badawcza zakłada, że ES CeA indukuje nieprawidłowości na poziomie behawioralnym, endokrynnym, immunologicznym oraz neuronalnym, co przypomina zjawiska zachodzące u pacjentów cierpiących m.in. na PTSD, depresję czy zaburzenia lękowe. W planowanych badaniach zostanie również zweryfikowana hipoteza o łagodzącym wpływie suplementacji GOS na zmiany indukowane ES CeA. W niniejszym projekcie zastosowane zostaną testy behawioralne pozwalające na ocenę aktywności lokomotorycznej, zachowań lękowych oraz socjalnych. Zmiany endokrynnie i immunologiczne zostaną ocenione na podstawie morfologii krwi, stężenia kortykosteronu, noradrenaliny, adrenaliny oraz cytokin w osoczu. Analizy biochemiczne i immunofluorescencyjne tkanki mózgowej pobranej od zwierząt uprzednio poddanych procedurom behawioralnym, umożliwią analizę wpływu zarówno ES CeA, jak i GOS na procesy zachodzące w OUN.

Wykazanie skuteczności GOS w planowanym doświadczeniu, otworzy drogę do dalszych badań, pozwalających na wykorzystanie tych prebiotyków jako istotnego suplementu diety o właściwościach terapeutycznych u pacjentów z zaburzeniami związanymi z lękiem i stresem. Uzyskane wyniki mogą również przyczynić się do powszechnego stosowania diety wzbogaconej w te prebiotyki, która z kolei mogłaby stanowić działanie prewencyjne, zmniejszające ryzyko rozwoju niektórych zaburzeń neuropsychiatrycznych. Ponadto stosowanie GOS jako środka zapobiegawczego lub terapeutycznego prowadziłoby również do pewnych wymiernych korzyści ekonomicznych (np. obniżenie kosztów opieki zdrowotnej, powrót pacjentów do aktywności zawodowej).