Streszczenie

ZABURZENIA LĘKOWE A ESTROGENY – BADANIA U MYSZY Z DEFICYTEM RECEPTORA ESTROGENOWEGO BATA

mgr Daniel Kalinowski

Praca doktorska została wykonana w Katedrze Anatomii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod kierunkiem dr. hab. Anny Kozłowskiej, prof. UWM (promotor) i dr. Krystyny Bogus-Nowakowskiej (promotor pomocniczy).

Samice myszy z deficytem receptora estrogenowego β (ERβ) charakteryzują się zwiększonym niepokojem i nasilonymi reakcjami lękowymi. Lęk powstaje przede wszystkim w ciele migdałowatym, które generuje i reguluje wszelkie zachowania emocjonalne u zwierząt. Aktywność neuronów projekcyjnych (glutaminergicznych) tego regionu mózgowia, wyzwalających emocje jest stale hamowana przez interneurony GABAergiczne, co prowadzi do równowagi pomiędzy procesami pobudzenia i hamowania. Wiadomo jednak, że w ciele migdałowatym samic myszy z deficytem ERβ przekaźnictwo GABAergiczne jest obniżone. Ponadto, ciało migdałowate jest silnie modulowane przez układy: dopaminergiczny i cholinergiczny, które aktywują zarówno neurony glutaminergiczne, jak i GABAergiczne, a tym samym mają znaczący wpływ na pobudzająco-hamującą równowagę w tej strukturze. Biorąc pod uwagę przedstawione dane, celem niniejszej rozprawy było określenie zmian ilościowych w populacji neuronów tworzących poszczególne jądra ciała migdałowatego oraz określenie zmian ilościowych markerów układu GABAergiczego, dopaminergicznego i cholinergicznego w tych strukturach u samic myszy z deficytem ERβ. Powyższe oznaczenia zostały wykonane z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych i zautomatyzowanej analizy skanów liniowych. Uzyskane wyniki wykazały znaczącą redukcję liczby komórek nerwowych we wszystkich głównych jądrach ciała migdałowatego u samic myszy z deficytem ERβ, którym towarzyszył istotnie wyższy poziom ekspresji astrocytów w szczególności w jądrze przyśrodkowym, podstawno-przyśrodkowym i korowym. Ponadto, w ciele migdałowatym myszy z deficytem ERβ liczba komórek nerwowych wykazujących ekspresję kalbindyny (CB) była obniżona w porównaniu do tej obserwowanej u myszy typu dzikiego, podczas gdy ekspresja pozostałych markerów GABAergicznych, tj. parwalbuminy (PV), kalretyniny (CR), somatostatyny (SOM), receptora kwasu γ-aminomasłowego typu A z podjednostką α1 ($GABA_{A\alpha1}$) oraz pęcherzykowego transportera GABA (VGAT) utrzymywała się na niezmienionym poziomie. W odniesieniu do markerów dopaminergicznych

wykazano istotny wzrost poziomu ekspresji hydroksylazy tyrozynowej (TH), transportera dopaminy (DAT) i receptora dopaminergicznego D2-podobnego (DA_2) we wszystkich analizowanych jądrach ciała migdałowatego samic myszy z deficytem ERβ. Z kolei, poziom ekspresji struktur wykazujących immunoreaktywność wobec receptora dopaminergicznego D1-podobnego (DA_1) był porównywalny w obu badanych grupach. Podobne obserwacje odnotowano również w odniesieniu do niektórych markerów cholinergicznych tj. acetylocholinoesterazy (AChE) i pęcherzykowego transportera acetylocholiny (VAChT). Dalsze analizy markerów cholinergicznych wykazały istotny wzrost liczby komórek nerwowych, w jądrach ciała migdałowatego samic myszy z deficytem ERβ, zawierających receptory cholinergiczne tj. receptor muskarynowy acetylocholiny typu 1 ($AChR_{M1}$) i receptor nikotynowy acetylocholiny alfa-7 ($AChR_{\alpha 7}$) w porównaniu z myszami typu dzikiego. Przeprowadzone badania wykazały nieprawidłowości w charakterze i wzorze dystrybucji głównych markerów układu GABAergicznego, dopaminergicznego i cholinergicznego. Przyjmuje się, że obserwowane zmiany prowadzą, bądź są efektem zaburzonej sygnalizacji, która z kolei może zmieniać plastyczność synaptyczną ciała migdałowatego u badanych samic myszy. W dalszej konsekwencji, zmiany w obrębie tych populacji neuronalnych mogą prowadzić do powstawania zaburzeń lękowych. Jednak dokładne określenie roli ERβ w zachowaniach związanych z lękiem w tym procesie wymaga dalszych badań.