

mgr Iwona Majcher-Maślanka

Pracownia Farmakologii i Biostruktury Mózgu

Zakład Farmakologii

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

Promotor: dr hab. Agnieszka Chocyk

Tytuł rozprawy:

„The impact of early postnatal stress (maternal separation) on the plasticity and function of the prefrontal cortex during adolescence”

„Wpływ wczesnego stresu postnatalnego (separacja od matki) na procesy plastyczności i funkcje kory przedczołowej w okresie adolescencji”

STRESZCZENIE

Dane kliniczne wskazują, że stres przeżywany we wczesnym okresie życia (ELS) zwiększa ryzyko zaburzeń nastroju, zaburzeń lękowych, zaburzeń zachowania i uzależnień. Co więcej, ELS jest związany z pojawieniem się wczesnych objawów psychopatologii już w okresie dzieciństwa i adolescencji. Przyśrodkowa kora przedczołowa (mPFC) jest strukturą przodomózgowia, silnie zaangażowaną w patofizjologię wyżej wymienionych zaburzeń związanych ze stresem. Wydłużony rozwój mPFC sprawia, że jest ona szczególnie wrażliwa na doświadczenie ELS, które może zakłócać jej prawidłowy rozwój i funkcjonowanie. Jednak nie u wszystkich osób z historią ELS rozwijają się choroby psychiczne. U niektórych osób ELS może prowadzić do adaptacji i oporności na stres.

Wiedza na temat wpływu ELS na rozwój i funkcjonowanie mPFC u młodzieży jest bardzo ograniczona. W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę poszerzenia wiedzy dotyczącej mechanizmów działania ELS na poziomie mPFC oraz próbę określenia co może determinować podatność bądź oporność na ELS i jego skutki w okresie dorastania. ELS modelowano 3 godziną separacją szczurzych osesków od matki (MS) w pierwszych 2 tygodniach ich życia. Pierwszym celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu MS na procesy neurorozwojowej apoptozy i proliferacji w szczególności w obszarze przedlimbicznym (PLC) mPFC. Ponadto, w celu sprawdzenia, czy doświadczenie MS warunkuje późniejszą odpowiedź na ostry stres w okresie adolescencji, modelowany jednorazowym podaniem kortykosteronu (CORT), zbadano proces długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) oraz ekspresję genów i białek zaangażowanych w plastyczność synaptyczną oraz fenotyp behawioralny zwierząt. Kolejnym celem było określenie, czy MS może modulować działanie glikokortykoidów (GC) na poziomie ich

dostępności biologicznej w oparciu o mechanizmy niezależne od osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i ekspresji receptorów GC, na temat których wiedza jest ograniczona.

Wyniki przeprowadzonych badań ujawniły, że ELS zaburza postnatalny rozwój obszaru PLC mPFC, co przejawiało się w zmianie składu ilościowego poszczególnych populacji komórek PLC zwierząt w okresie adolescencji i wiązało z zakłóceniem procesów neurorozwojowej apoptozy i proliferacji.

Kolejny etap badań wykazał, że w przeciwieństwie do zwierząt kontrolnych (AFR), szczury MS wykazywały upośledzenie LTP, na które podanie CORT nie wywierało dalszego modulującego wpływu. Ponadto, w przypadku wielu badanych parametrów, takich jak indukcja mRNA i białka cFos i Arc oraz ekspresja mRNA BDNF, GDNF i NCAM, szczury MS wykazywały zmniejszoną odpowiedź lub brak odpowiedzi na ostre podanie rozpuszczalnika (VEH) lub CORT w porównaniu z reakcjami szczurów AFR. Badania behawioralne wykazały zwiększoną lękliwość zwierząt MS. Podanie CORT grupie MS nie nasiliło lękliwości a wręcz normalizowało to zachowanie w określonym kontekście eksperymentalnym. Co więcej, szczury MS nie przejawiały fenotypu przypominającego depresję.

Wyniki ujawniły także niższe stężenie CORT w surowicy krwi zwierząt MS niezależnie od podań VEH i CORT. Dalsze badania wskazały, że procedura MS może modulować dostępność biologiczną GC niezależną od regulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza poprzez obniżenie stężenia białek wiążących GC w surowicy krwi zwierząt. Dodatkowo MS specyficznie zwiększyła ekspresję dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej 1 w mPFC.

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że ELS może zaburzać procesy związane z dojrzewaniem i plastycznością mPFC. Zaburzenia te mogą leżeć u podstaw patofizjologii chorób psychicznych obserwowanych u osób z historią ELS. Z drugiej strony, uzyskane rezultaty wskazują, że ELS może wyzwać również mechanizmy adaptacyjne, które działają w kierunku kompensacji behawioralnej przejawiającej się w określonych kontekstach środowiskowych.

ABSTRACT

Clinical data indicate that early-life stress (ELS) increases the risk of mood disorders, anxiety disorders, behavioral disorders and substance use disorders. Moreover, ELS is associated with early onset of these psychopathologies during childhood and adolescence. The medial prefrontal cortex (mPFC) is a forebrain structure strongly involved in pathophysiology of the above-mentioned stress-related mental disorders. Prolonged development of the mPFC makes it especially vulnerable to ELS, which may impair its development and functioning. However, not all individuals with ELS history develop psychopathologies. In some cases, ELS may lead to adaptation and stress resilience.

Knowledge about the mechanisms underlying ELS effects on mPFC maturation and functioning in adolescents is very limited. In this dissertation, an attempt was made to broaden the knowledge about the mechanisms of ELS influence on mPFC function and vulnerability or resilience to ELS-induced effects in adolescence. ELS was modeled by a three hour maternal separation (MS) procedure in the first two weeks of rat postnatal life. The first goal of the study was to determine the impact of MS on neurodevelopmental apoptosis and proliferation, especially in the prelimbic cortex (PLC) of the mPFC. In addition, to check whether the experience of MS determines subsequent response to acute stress in adolescence, mimicked by single corticosterone (CORT) administration, the process of long-term potentiation (LTP) and the expression of genes and proteins involved in synaptic plasticity and behavioral phenotype of the animals were investigated. Another goal was to determine whether MS can modulate an action of glucocorticoids (GCs) at the level of their bioavailability through mechanisms independent of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and GC receptor expression, knowledge of which is limited.

Results of the conducted research revealed that ELS disturbed postnatal development of the PLC region of the mPFC, which was manifested in a quantitative change in the composition of different PLC cell populations in adolescent rats and associated with the disturbance of neurodevelopmental apoptosis and proliferation.

The next step in the study showed that, unlike the control (AFR) animals, MS rats showed an impairment of LTP in the mPFC which was not further modulated by CORT administration. Moreover, for many studied parameters, such as the induction of cFos and Arc mRNA and protein and the expression of BDNF, GDNF and NCAM mRNA in the mPFC, MS rats showed diminished or absent responses to acute injection of vehicle (VEH) or CORT compared with those of control rats. Behavioral studies showed increased anxiety in MS

animals. However, in a specific experimental context, CORT administration did not further increase anxiety and even normalized this behavior in the MS group. Moreover, the MS rats did not exhibit a depression-like phenotype.

Results also revealed a lower concentration of CORT in serum of MS animals regardless of the VEH and CORT administrations. Further study indicated that the MS procedure can modulate GC bioavailability independent from the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis by lowering the concentration of GC binding proteins in serum of the animals. Additionally, MS specifically increased the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in the mPFC.

Overall, the results of the studies indicate that ELS may affect the maturation and plasticity of the mPFC. ELS-induced disturbances in mPFC functioning may underlie the pathophysiology of mental disorders observed in people with ELS history. On the other hand, results indicate that ELS may also trigger adaptive mechanisms that work towards behavioral compensation manifested in specific environmental contexts.