

Role of astroglial glucocorticoid receptor in the mechanism of opioid action

mgr Urszula Skupio

Promotor: prof. dr hab. Ryszard Przewłocki

Streszczenie:

Rolę stresu i glukokortykoidów w regulacji funkcji mózgu i patologicznych zachowań, takich jak uzależnienie, depresja lub zaburzenia wywołane stresem, badano do tej pory głównie w kontekście różnych populacji neuronalnych. Receptory glukokortykoidowe (GR) są zlokalizowane także w astrogleju, jednak jak dotąd, nie ma bezpośrednich dowodów na funkcjonalny udział astrocytarnego GR w ośrodkowym wpływie glukokortykoidów na zachowania związane z uzależnieniem.

Celem moich badań była identyfikacja zespołu zachowań oraz zmian molekularnych leżących u podłoża uzależnienia od opioidów. Analiza efektów chronicznego samopodawania morfiny u myszy szczepu C57BL/6J wykazała profil zachowań przypominających uzależnienie oraz trwałe zmiany profili transkrypcyjnych zwierząt uzależnionych od morfiny. Wyniki te wskazały na potencjalną rolę astrocytów i sieci genów regulowanych przez GR w uzależnieniu od opioidów. Kolejny etap badań objął porównanie zmian transkrypcyjnych zależnych od GR w różnych przedziałach komórkowych- astrocytach i neuronach *in vivo*. Uzyskane wyniki pokazują, że głównym celem działania glukokortykoidów w jądrze półleżącym (NAc) są astrocyty.

Aby zbadać funkcjonalną rolę astrocytarnego GR w zachowaniu, wykorzystałam dwa modele myszy transgenicznnych. W pierwszym modelu użyłam nowej linii myszy opartej na technologii CreERT2/loxP, która pozwoliła na indukowalną eliminację GR w astrocytach w kilku obszarach mózgu, w tym w hipokampie i ciele migdałowatym. Zwierzęta pozbawione astrocytarnego receptora GR wykazały osłabienie pamięci związanej ze stresem oraz zmniejszenie natężenia fizycznych objawów odstawienia od opioidów. W drugim modelu selektywnie wyciszyłam astrocytarny GR w NAc przy użyciu wektora lentiwirusowego z Cre-zależną kasetą shRNA u myszy transgenicznnych, które ekspresjonują rekombinazę Cre pod promotorem dehydrogenazy aldehydowej 1 (Aldh1L1Cre), typowej dla astrocytów. Wyciszenie GR w astrocytach w NAc spowodowało wzrost

wrażliwości na nagrodę opioidową. Wyniki elektrofizjologiczne wskazują na modulacyjny wpływ astrocytarnego receptora GR na wywołaną morfiną pobudliwość średnich neuronów kolczystych a także długotrwałe wzmocnienie synaptyczne w jądrze półleżącym. W obu modelach transgenicznym zwierzęta nie wykazały różnic w zakresie podstawowego fenotypu w odniesieniu do odpowiednich grup kontrolnych.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na kluczową rolę astrocytarnego GR w mediowaniu behawioralnych efektów opioidów i stresu. Badania umożliwiły nowatorski wgląd w skoordynowaną aktywność astrocytów i neuronów regulującą wpływ glukokortykoidów na nagradzające i uzależniające efekty opioidów.