

Streszczenie w języku polskim

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) to zaburzenie nastroju, którego cechą charakterystyczną są nawracające epizody manii i depresji. Badania wskazują na istotną rolę układu immunologicznego oraz stanu neurozapalenia – w etiopatogenezie i przebiegu ChAD. Dotychczasowe wyniki badań wskazują również na zaangażowanie komórek nieswoistej odpowiedzi odpornościowej, w tym istotną rolę rezydentnych makrofagów CUN – mikrogleju. Jedną z głównych cytokin nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, wytwarzanych przez mikroglej aktywowany zapalnie jest interleukina 1 beta (IL-1 β) powstająca głównie w wyniku aktywacji inflamasomu NLRP3, a jej podwyższony poziom opisywany był w krwi obwodowej i mózgach pacjentów z ChAD. Jednym ze stabilizatorów nastroju, wykazującym potencjał immunomodulacyjny, stosowanym w farmakoterapii ChAD od ponad 75 lat jest węglan litu. Mimo udowodnionej skuteczności klinicznej, mechanizm immunomodulacyjnego działania litu pozostaje nie w pełni poznany.

Głównym celem pracy była analiza wpływu terapii węglanem litu na ekspresję czynników związanych z odpowiedzią immunologiczną we krwi obwodowej pacjentów z rozpoznaniem ChAD oraz *in vitro* w modelu neurozapalenia w celu zrozumienia immunomodulacyjnego mechanizmu działania litu w komórkach mikrogleju.

Przeprowadzony w pierwszym etapie przegląd literatury wykazał istotną rolę cytokin i chemokin zapalnych (w tym rolę inflamasomu NLRP3) w rozwoju i przebiegu ChAD. Przedstawiono również aktualny stan wiedzy na temat immunomodulacyjnego potencjału działania węglanu litu, zarówno leczniczego, jak i profilaktycznego. Opisane w pracy przeglądowej wyniki dotychczasowych badań wskazują na wpływ litu na procesy związane z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną.

W drugim etapie przeprowadzono analizę asocjacyjną genotypów genu AHI1 oraz analizę ekspresji AHI1 i genów związanych z nieswoistą odpowiedzią immunologiczną. Wykazano, że zarówno haplotyp jak i ekspresja genu AHI1 mogą być związane z odpowiedzią kliniczną na lit oraz zaangażowane w mechanizm jego działania. Analiza ekspresji genów związanych ze stanem zapalnym wykazała immunomodulacyjny wpływ leczenia węglanem litu u pacjentów z ChAD.

Ostatnim etapem rozprawy było badanie *in vitro* którego celem była weryfikacja bezpośredniego wpływu litu w komórkach mikrogleju – komórkach kluczowych w rozwoju i przebiegu neurozapalenia. Wykazano, że długotrwałe traktowanie litem stymulowanych prozapalnie komórek mikrogleju wywiera efekt immunomodulacyjny w modelu *in vitro* poprzez obniżenie ekspresji genów związanych z inicjacją inflamasomu NLRP3 oraz – na drodze inhibicji GSK-3 β – zmniejszenie aktywacji inflamasomu, obniżając sekrecję IL-1 β . Co ciekawe, wyniki eksperymentu nie potwierdziły postulowanego w literaturze profilaktycznego działania węglanu litu na aktywację stanu zapalnego.

Podsumowując, zarówno przedstawiony przegląd literatury oraz wyniki artykułów oryginalnych potwierdzają immunomodulacyjny charakter działania węglanu litu na inflamasom NLRP3, zarówno w przebiegu ChAD, jak w komórkach mikrogleju w modelu neurozapalenia *in vitro*. Jednakże, ze względu na złożoną etiologię ChAD, konieczne są dalsze badania nad immunomodulacyjnym mechanizmem działania litu wykorzystujące bardziej zaawansowanych modeli komórkowych lub organoidów mózgu.

Kosma Sakrajda