

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRAVCI U NEUROFIZIOLOGIJI: IZAZOVI U MULTIDISCIPLINARNIM I TRANSLACIONIM ISTRAŽIVANJIMA

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“

NEUROFIZIOLOGIJA: PRAVCI RAZVOJA

Olivera Stanojlović

DOI: 10.5937/53_SNM250375

Tokom istorije neuronauka, istraživanja i eksperimen-ti su igrali ključnu ulogu u pronalaženju odgovora na mno-ga pitanja vezana za funkcionisanje neurona i neuronskih sistema. Biološki pristupa se razvio 1960-ih god., kada je neuronauka postala interdisciplinarna oblast, povezujući klasičnu neurofiziologiju sa drugim naučnim disciplina-ma (genetika, molekularna biologija i dr.) Moždane funk-cije su bile u fokusu naučnih istraživanja od početka 20. veka. Ivan Petrovich Pavlov, dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju 1904. godine, izučavao je uslovne reflek-sne procese koji su značajno uticali na kognitivne nauke. Tokom prvog svetskog rata (1914. g), Robert Barani je saznao za svoje Nobelovo priznanje za proučavanje rav-noteže unutrašnjeg uha, što je oblikovalo njegov izuzetan život. Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu 1932. g pripala je Sir Charlesu Scott Sherringtonu, čiji je rad na neuronima, sinapsama i refleksnim lukovima bio teme-ljan za moderna saznanja u oblasti neurofiziologije.

Fiziološka istraživanja su se progresivno kretala u re-dukcionističkom pravcu, pružajući informacije vezane za molekularni nivo sa ciljem da se izučavaju signalni putevi u neuronima kao i geni zaduženi za sintezu proteina. Razvoj metoda *patch-clamp*, optogenetike i genetski uslovljenih modela za proučavanje specifičnih neurona je temelj u ra-zvoju „molekularne fiziologije“. Neurofiziologija u transla-cionoj medicine ima značajno mesto u povezivanju eksper-imentalnih (animalnih modela) sa kliničkim istraživanjima ili prevođenje otkrića iz fundamentalne laboratorije u kli-ničke nauke, a sve u korist ljudskog zdravlja. Alternativni animalni modeli su od jednoćelijskih eukariota do složeni-jih višećelijskih organizama (Zebrafish, voćna mušica *Dro-sophila melanogaster* i dr.).istorija neuronauka, Primenoma matematičkih modela i veštačke inteligencije za simulaciju moždanih funkcija razvija se računarska neurofiziologija koja se odnosi na razvoj neuralnih mreža i mašinskog uče-nja. Mašinsko učenje je podskup veštačke inteligencije (AI) koja pomaže da se AI podigne na sledeći nivo.

Pravci razvoja neurofiziologije idu ka razumevanju kompleksnih funkcija mozga, otkrivanju novih metoda za prevenciju, dijagnostiku i terapiju neuroloških i psihi-jatrijskih poremećaja.

Ključne reči: neurofiziologija, istorija neuronauke, translaciona istraživanja, veštačka inteligencija

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“

NEUROAKTIVNI STEROIDI KAO MODULATORI NEUROENDOKRINE FUNKCIJE

Aleksandra Rašić Marković

DOI: 10.5937/53_SNM25037R

Neuroaktivni steroidi su hormoni koji se mogu sinte-tisati u mozgu ili se sintetišu u perifernim tkivima a zatim transportuju u mozak gde ostvaruju neuromodulatorne efekte: stimulišu mijelinizaciju, sinaptičku plastičnost i razvoj mozga. Neuroaktivni steroidi mogu delovati kao neuromodulatori, neurohormoni, neurotransmiteri ili neurotrofni faktori. Pored toga oni regulišu značajne fizi-ološke funkcije poput metabolizma, ishrane, reprodukcije i odgovora na dejstvo stresora.

Metabolizam i reprodukcija su tesno povezani i u me-đuzavisnom su odnosu. Reproductivni događaji, poput trudnoće, izazivaju značajne promene u metabolizmu, dok metabolički status može uticati na reproductivne funkcije sisara. Neurosteroidi imaju ključnu ulogu u neu-roendokrinnoj kontroli reprodukcije; kod ženki, fluktuaci-je koncentracije estradiola i progesterona tokom menstru-alnog ciklusa utiču na regulaciju reprodukcije i energetske balans. Ovi hormoni koordiniraju reproductivno po-našanje sa ovulacijom i endometrijalnim promenama, a takođe regulišu unos hrane i energetske potrošnju da bi zadovoljili energetske potrebe tokom različitih reproductivnih stanja. Tesna povezanost energetskeg metabolizma i reproductivne funkcije je posledica postojanja zajedni-ćih regulatornih puteva, prevashodno hipotalamičkih ne-urona poput proopiomelanokortin (POMC), neuropep-tidid Y (NPY) and kisspeptin neurona koji ekspimiraju estrogenske receptore i učestvuju različitim aspektima kontrole energetskeg balansa i reprodukcije.

Tokom perinatalnog perioda neuroestradiol je ključan za proces polne diferencijacije mozga, dok u adultnom periodu zajedno za neuroprogesteronom koga sintetišu hipotalamički astrociti, ima ključnu ulogu u regulaciji oso-bađanja GnRH i LH, tranziciji iz negativne u pozitivnu po-vratnu spregu i indukciji ovulacije. Estrogeni sintetisani u CNS-u imaju neuroprotektivnu funkciju, utiču na sponta-nu moždanu aktivnost, kogniciju i pamćenje, dok derivati pregnenolona ispoljavaju antikonvulzivno, antidepresiv-no i neuroprotektivno dejstvo. Pored brojnih fizioloških uloga, smatra se da su neuroaktivni steroidi medijatori štetnih neuroendokrinih efekata GABAergičkih aneste-tičkih agenasa primenjenih tokom neonatalnog perioda.

Ispitivanja usmerena ka rasvetljavanju složenih meha-

nizma regulacije ponašanja, reprodukcije i energetskeg balansa će doprineti boljem razumevanju zdravstvenih problema i identifikaciji molekulskih meta za lečenje neplodnosti, poremećaja ishrane, dijabetesa i gojaznosti.

Ključne reči: neurosteroidi, reproduktivno ponašanje, reprodukcija, metabolizam, kognicija

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“

EKSTRACELULARNE VEZIKULE IZ MASNOG TKIVA I NJIHOV UTICAJ NA JETRU I MOZAK: NOVA PARADIGMA U METABOLIČKOJ NEUROFIZIOLOGIJI

Dušan Mladenović

DOI: 10.5937/53_SNM25038M

Ekstracelularne vezikule (EV) predstavljaju membranom ograničene nanočestice koje prenose proteine (citokine, membranske proteine, enzime), lipide i nukleinske kiseline između ćelija i regulišu funkcije organa autokrinim, parakrinim i endokrinim dejstvom. Na osnovu veličine i mehanizma nastanka EV se dele na mikrovezikule (150-1000 nm), egzosome (50-150 nm) i apoptotska telašca (1-5 µm). Mikrovezikule nastaju pupljenjem ćelijske membrane, dok egzosome nastaju invaginacijom membrane endozoma. Skoro sve ćelije oslobađaju EV uključujući i ćelije masnog tkiva poput adipocita, makrofaga i endotelne ćelije. EV poreklom iz adipocita regulišu inflamciju, metabolizam i kogniciju direktno ili indirektno posredstvom stimulacije M1 polarizacije makrofaga u masnom tkivu. Retinol-vezujući protein 4, receptor sličan tolu 8 i citokini iz EV podstiču klasičnu aktivaciju makrofaga i stimulišu sintezu interleukina 1 (IL-1) i faktora tumorske nekroze α (TNF- α), koji izazivaju insulinsku rezistenciju (IR). Klasičnu aktivaciju makrofaga dodatno stimuliše mikroRNK 155 (miR-155), dok miR-34a i miR-1224 inhibišu alternativnu aktivaciju makrofaga. MiR, citokini, adipokini i faktori rasta poreklom iz EV doprinose razvoju svih stadijuma steatotične bolesti jetre udružene sa metaboličkom disfunkcijom (engl. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Proinflamatorni citokini, miR-210-3p, miR-29a i miR-222 izazivaju IR sa hiperinsulinemijom, čime stimulišu sintezu masnih kiselina u jetri. Dodatno miR-29a pogoršava steatozu inhibicijom oksidacije masnih kiselina. Hipertrofično masno tkivo takođe sekretuje EV koje inhibišu autofagiju i izazivaju stres endoplazmatskog retikuluma u jetri, što uslovljava progresiju steatoze u steatohepatitis. Transformišući faktor rasta β indukuje aktivaciju hepatičkih zvezdastih ćelija, koje imaju ključnu ulogu u fibrogenezi i razvoju ciroze jetre. MiR-9-3p u sastavu EV iz masnog tkiva gojaznih osoba izaziva kognitivne poremećaje nishodnom regulacijom moždanog neurotrofičkog faktora. Duge neokodirajuće RNK i miR iz masnog tkiva doprinose povećanju apetita u gojaznosti preko inhibicije proopiomelanokortinskih neurona u

hipotalamusu. EV iz masnog tkiva značajno doprinose razvoju metaboličkih poremećaja, inflamacije i IR u gojaznosti i time ostvaruju važnu ulogu u patogenezi MASLD i kognitivnih poremećaja.

Ključne reči: ekstracelularne vezikule, masno tkivo, steatotična bolest jetre udružena sa metaboličkom disfunkcijom, kognitivni poremećaji

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“

JETRA I MOZAK U DIJALOGU: NEUROFIZIOLOŠKE POSLEDICE METABOLOPATIJA

Milena Vesković

DOI: 10.5937/53_SNM25038V

Nealkoholna masna bolest jetre obuhvata spektar oboljenja sa metaboličkom disfunkcijom kao glavnom odlikom, u koji spadaju masna jetra, steatohepatitis, ciroza i fibroza jetre, a predstavljani su jednim terminom - MASLD (eng. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). MASLD prevazilazi lokalne hepatične poremećaje, već ima i dalekosežne sistemske posledice na sve organske sisteme, uključujući i centralni nervni sistem. Osovina jetra-mozak funkcioniše kao dinamičan dvosmerni sistem komunikacije posredstvom humoralnih i imunoloških medijatora. U uslovima metaboličke disfunkcije jetre, dolazi do dislipidemije, insulinske rezistencije, oksidativnog stresa i hronične niskostepene inflamacije, što pokreće kaskadu događaja sa neurofiziološkim posledicama.

Iako su kardiometaboličke komplikacije najčešća posledica MASLD, novija istraživanja sve više daju značaj potencijalnim neurološkim posledicama koje uključuju poremećaje kognitivnih funkcija, raspoloženja, neurodegenerativne i cerebrovaskularne bolesti. Hepatična i sistemska inflamacija, poremećena sinteza i metabolizam aminokiselina i disregulacija insulinskog odgovora utiču na neurotransmitske sisteme i plastičnost sinapsi. Pored toga, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres u neuronima doprinose razvoju neuroinflamacije, dok promene u propustljivosti krvno-moždane barijere doprinose lakšem prolasku toksičnih metabolita u moždano tkivo. Kliničke manifestacije mogu varirati od suptilnih kognitivnih deficita i poremećaja pažnje i koncentracije, preko simptoma anksioznosti i depresije, pa sve do encefalopatija u uznapredovalim stadijumima.

Razumevanje neurofizioloških posledica MASLD je od ključnog značaja za rano prepoznavanje ovih poremećaja i blagovremenu intervenciju u cilju sprečavanja njihovog razvoja i pogoršanja. Od posebnog je značaja korigovanje životnih navika u kombinaciji sa farmakološkim terapijama usmerenim na dislipidemiju, insulinsku rezistenciju i oksidativni stres. Sagledavanje MASLD iz ugla neurofiziologije naglašava potrebu za multidisciplinarnim strategijama koje objedinjuju hepatologiju, endokrinologiju i neurologiju u cilju očuvanja mentalnog