

Schizofrenia jest chorobą neurorozwojową, której etiologia ciągle nie jest do końca poznana. Szereg doniesień wskazuje, że zarówno podłoże genetyczne, jak i czynniki środowiskowe mogą prowadzić do rozwoju tej choroby. Uważa się też, że mechanizmy epigenetyczne regulujące ekspresję genów pod wpływem środowiska mogą odgrywać istotną rolę w patomechanizmie schizofrenii. Dlatego też celem badań proponowanych we wniosku jest określenie roli modulatorów epigenetycznych z rodziny białek BET (bromodomain and extraterminal domain) w molekularnych i behawioralnych objawach schizofrenii badanych w zwierzęcym modelu tej choroby.

Proponowany w projekcie model schizofrenii jest oparty na prenatalnym podaniu czynników środowiskowych, jak np. mitotoksyna, metylazoksymetanol (MAM) i modeluje dynamikę rozwoju objawów schizofrenii. Dlatego też ekspresja białek z rodziny BET będzie badana na różnych etapach rozwoju mózgu. Ponadto dane literaturowe wskazują, że okres adolescencji może być krytyczny dla rozwoju schizofrenii. W związku z tym planowane jest podanie inhibitora białek BET w okresie adolescencji i określenie roli tych białek w powstawaniu tej choroby. Zostaną przeprowadzone badania behawioralne weryfikujące objawy schizofrenii w dorosłości, takie jak zachowania socjalne, funkcjonowanie pamięci oraz sensorymotoryczne bramkowanie. Analizowany będzie także udział tych białek w regulacji ekspresji genów w korze przedczołowej i hipokampie związanych z patomechanizmem schizofrenii z zastosowaniem szeregu metod biochemicznych (analiza proteomiczna, sekwencjonowanie RNA, Western blot, qRT-PCR). Interesujące wydaje się także zbadanie, czy inhibitory białek BET mogą hamować symptomy schizofrenii, co wydaje się być niezwykle istotne z punktu widzenia terapeutycznego tej choroby.

Na schizofrenię choruje około 1 % populacji ludzkiej, a jej objawy powodują u ludzi nią dotkniętych zaburzenia w życiu osobistym, społecznym i zawodowym. Poza tym koszty społeczno-ekonomiczne związane z tą chorobą są ogromne i wynikają głównie z braku zatrudnienia oraz potrzeby pomocy socjalnej dla osób chorujących na schizofrenię. Wydaje się, że tylko lepsze zrozumienie przyczyn i patomechanizmu schizofrenii może pomóc w jej zapobieganiu i leczeniu. Co więcej, istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych sposobów leczenia tej choroby, ponieważ około 10-20 % osób na nią cierpiących nie odpowiada na obecnie stosowaną farmakoterapię. Jednocześnie obecne dane epidemiologiczne wskazują, że wczesna interwencja w okresie dzieciństwa lub adolescencji może być skuteczna w zapobieganiu rozwojowi tej choroby. Dlatego też szersza wiedza na temat etiologii oraz wczesnych etapów rozwoju schizofrenii może przyczynić się do jej skuteczniejszej prewencji i wskazać nowe kierunki terapeutyczne.