

Popularnonaukowy opis badań

Jednym z najczęściej występujących schorzeń psychicznych jest depresja. Dotyka ona już ponad 300 mln ludzi na całym świecie. Niestety dostępne obecnie terapie i leki przeciwdepresyjne są mało skuteczne, lub osiągany efekt obciążony jest działaniami niepożądanymi. Co więcej, efekt ten jest zwykle znacznie opóźniony. To ostatnie sugeruje, iż działanie środków terapeutycznych związane jest ze zmianami aktywności genów w komórkach mózgu.

Według obecnych poglądów, aktywność genów może być regulowana na poziomie struktury jądra komórkowego. Związane jest to ze sposobem upakowania genów: nici DNA o długości ok. 2m jest ściśnięta w kompleksie z białkami (zwanym chromatyną), w jądrze komórkowym, które ma średnicę setki tysięcy razy mniejszą. To właśnie sprawia, że struktura chromatyny ma bardzo duże znaczenie dla aktywności genów. Wiedza na temat wyżej wymienionych zależności oparta jest głównie na badaniach hodowli komórek nowotworowych.

Wciąż niewiele wiadomo odnośnie zmian architektury jądra komórkowego prawidłowych komórek dorosłego organizmu, takich jak komórki mózgu. Czy zmiany w strukturze chromatyny, wpływając na aktywność genów, mogą mieć znaczenie w mechanizmach leżących u podstaw chorób psychicznych, m.in. w depresji?

Jedną z najlepiej poznanych nieprawidłowości w depresji są zaburzenia działania osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (oś HPA) regulującej uwalnianie hormonów glukokortykoidowych z kory nadnerczy na zasadzie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego. Hormony te w warunkach fizjologicznych wywierają dobre efekty na różne narządy, w tym mózg, dzięki czemu przygotowują organizm do „walki lub ucieczki” przed zagrożeniem. Niemniej jednak silny, ostry stres lub stres długotrwały powodują zaburzenia w działaniu osi HPA, czego konsekwencją są nieprawidłowości w strukturze mózgu i zmiany zachowania. Uważa się obecnie, iż zaburzenia działania osi HPA związane są z nieprawidłową funkcją receptora dla glukokortykoidów (GR), który będąc obecnym w jądrze komórkowym reguluje aktywność wielu genów, w tym (negatywnie) genu *Nr3c1*, kodującego właśnie GR. Z badań nad komórkami pochodzenia nowotworowego wiadomo, że zahamowanie aktywności genu *Nr3c1* jest przykładem mechanizmu obejmującego zmianę architektury jądra komórkowego.

Celem prowadzonych przeze mnie badań jest sprawdzenie, czy zmiany organizacji chromatyny zachodzące w obrębie genu *Nr3c1* występują także w komórkach mózgu. Drugim celem jest odkrycie innych, nie znanych do tej pory, zmian architektonicznych chromatyny wywołanych stymulacją GR w jądrach neuronów i astrocytów, o potencjalnym znaczeniu w patogenezie depresji. Badania prowadzone są na wyizolowanych komórkach mózgowych oraz na mysich modelach: ostrego stresu i depresji. Uzyskane do tej pory wyniki wskazują na ścisłe powiązanie pomiędzy zmianami w aktywności genu *Nr3c1*, a jego położeniem wewnątrz jąder komórkowych neuronów i astrocytów, w warunkach ostrego i przewlekłego stresu, w trzech strukturach mózgu związanych z powstawaniem depresji. Zastosowanie mikroskopii o bezprecedensowej rozdzielczości (3X-STED, we współpracy z dr. W. Zuschratterem z Leibniz Institute for Neurobiology w Magdeburgu, Niemcy) potwierdziło, iż zmiany w lokalizacji genu *Nr3c1* wynikają z jego związania z chromatyną aktywną lub nieaktywną. Wyniki te świadczą jednoznacznie, że stymulacja GR w komórkach mózgu prowadzi do zmian architektury chromatyny w obrębie przynajmniej jednego genu. Aby poznać globalne zmiany organizacji chromatyny, wywołane stymulacją GR, planowane jest także (we współpracy z prof. Y. Ruanem z Jackson Laboratory for Genomic Medicine w Farmington, USA) zastosowanie zaawansowanej metody ChIA-PET (ang. Chromatin Interaction Analysis by Paired-End Tag Sequencing), służącej do badania oddziaływań pomiędzy fragmentami chromatyny. Wykorzystanie tej techniki pozwoli, po raz pierwszy na świecie, na zbadanie przestrzennych interakcji pomiędzy wszystkimi genami w jądrach komórek mózgu.

Uzyskane wyniki dadzą bezprecedensowy wgląd w nieznane dotąd aspekty mechanizmów przewlekłej reakcji stresowej i depresji związanych ze zmianami zachodzącymi na poziomie chromatyny.