

Lokalizacja ma znaczenie

- Zależna od receptora 5-HT₇ plastyczność strukturalna w podregionach hipokampa

W dzisiejszych czasach jesteśmy stale narażeni na stres. Czasami jest to stres mobilizujący, ale częściej - zwłaszcza gdy stan napięcia trwa przez długi czas, może niekorzystnie wpłynąć na nasze zdrowie. Chroniczny stres osłabia funkcjonowanie wielu układów w naszym organizmie (np. układu odpornościowego), ale co najważniejsze wpływa również na funkcjonowanie mózgu. Zdrowy organizm może poradzić sobie z pewnym poziomem stresu i przywrócić równowagę, ale gdy stres jest zbyt duży, może prowadzić do przeciążenia tych mechanizmów. Stres powoduje wzrost poziomu kortykosteroidów, zwanych hormonami stresu oraz jednoczesny spadek serotoniny w mózgu, co może prowadzić do rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak depresja. Objawy związane z depresją, takie jak smutek, utrata zainteresowania i radości oraz zmniejszona aktywność, bezsenność, poczucie winy lub niskiej wartości, słaba koncentracja były opisywane już w czasach starożytnych przez Hipokratesa. W praktyce medycznej choroba ta jest dziś jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Według Światowej Organizacji Zdrowia liczba osób cierpiących na depresję wzrosła o prawie 50% w ciągu ostatnich 30 lat. W ciągu dziesięcioleci nie znaleziono wysoce skutecznej terapii przeciwdepresyjnej. Depresja jest rosnącym problemem zdrowotnym w dzisiejszym społeczeństwie. Badania epidemiologiczne przeprowadzane na całym świecie wskazują, że w ciągu całego życia około 16% ogólnej populacji cierpi na depresję, a prawie 800 000 osób umiera każdego roku z powodu samobójstw. Depresja jest nie tylko przewlekłą chorobą, która zagraża życiu i właściwemu funkcjonowaniu jednostek w społeczeństwie, ale także pociąga za sobą ogromne koszty leczenia, opieki społecznej i niezdolności. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że roczne globalne obciążenie ekonomiczne związane z depresją wynosi około 1 biliona USD. Szacuje się, że jest to najdroższa choroba mózgu w Europie. Oprócz kosztów społecznych i emocjonalnych pochłania teraz znaczną część budżetu na opiekę zdrowotną, ponieważ dotknięci ją pacjenci wymagają stałej opieki.

Liczyby zatem mówią same za siebie. Z każdym rokiem rosną ogromne obciążenia gospodarcze i społeczne związane z depresją, głównie z powodu niskiej skuteczności standardowego leczenia przeciwdepresyjnego. Może to być spowodowane słabym zrozumieniem mechanizmów leżących u podstaw patogenezy depresji. Większość terapii nadal koncentruje się na szlakach sygnalizacyjnych opisanych wiele lat temu. Bardzo ważne jest więc znalezienie bardziej skutecznych i szybszych terapii. Aby to osiągnąć, musimy lepiej zrozumieć szlaki molekularne i komórkowe związane z patofizjologią depresji. Długa historia badań nad receptorami serotoninowymi przyczyniła się do uznania niezwykle ważnej roli sygnalizacji serotonergicznej (5-HT) w funkcjonowaniu organizmu. Chociaż od dziesięcioleci bada się rolę receptorów 5-HT w plastyczności synaptycznej, mechanizmy działania poszczególnych receptorów na różne formy plastyczności synaptycznej pozostają słabo poznane. W ciągu ostatnich 60 lat badania wykazały, że większość wszystkich znanych receptorów serotoninowych ogrywa rolę w patofizjologii depresji lub zachowań depresyjnych. W ostatnich dziesięcioleciach najbardziej intensywnie badane były receptory 5-HT₁ i 5-HT₂. Ostatnio jednak coraz większa uwaga jest kierowana się w kierunku receptora 5-HT₇R. Aczkolwiek, dokładny mechanizm działania tego receptora w patogenezie depresji jest wciąż zagadką. Dlatego w ramach realizacji przedstawianego projektu postanowiliśmy poszerzyć naszą wiedzę na temat mechanizmów działania receptora 5-HT₇.

Aktualnie przyjmuje się, że depresja może wynikać ze zmian strukturalnych w określonych obszarach mózgu. Zmiany te są wynikiem upośledzonej plastyczności neuronów. Liczne choroby neurologiczne i neuropsychiatryczne (w tym depresja) przyczyniają się do anomalii w gęstości i morfologii małych wypustek na powierzchni dendrytów (kolców dendrytycznych). Kształt kolców dendrytycznych zazwyczaj koreluje z ich funkcją i siłą połączenia synaptycznego. Niedawno w naszym laboratorium zaobserwowaliśmy podobieństwo między zmianami kształtu kolców dendrytycznych w hipokampie spowodowanymi ekspozycją zwierzęcia na chroniczny stres oraz zmianami spowodowanymi aktywacją receptora serotoninowego 5-HT₇. Odkrycie precyzyjnych mechanizmów regulujących plastyczność i stabilność kolców dendrytycznych jest niezwykle ważne dla naszego zrozumienia, jak funkcjonuje mózg i może być przełomem w leczeniu depresji. Zaplanowane eksperymenty koncentrują się na zbadaniu mechanizmów plastyczności strukturalnej w określonych regionach hipokampa po aktywacji receptora serotoninowego 5-HT₇. Przebadamy profile aktywacji białek zaangażowanych w regulację cytoszkieletu aktynowego w różnych podregionach hipokampa w odpowiedzi na stymulację receptora 5-HT₇ i określimy ich rolę w plastyczności strukturalnej. Ponadto scharakteryzujemy rodzaje neuronów ekspresujących receptor 5-HT₇ w różnych podregionach hipokampa i zbadamy ich właściwości elektrofizjologiczne.