

## **Nowy rozdział w długiej historii –**

### **Rola palmitoilacji monoaminooksydaz podczas przewlekłego stresu**

Każdego dnia z powodu samobójstw związanych z depresją umiera około 3800 osób i około miliona każdego roku, czyli więcej niż z powodu wojen i katastrof naturalnych razem wziętych. Depresja jest wciąż narastającym problemem zdrowotnych w dzisiejszym społeczeństwie. Na świecie na depresję choruje ponad 350 milionów ludzi, w Polsce nawet do 1,5 miliona osób. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja jest obecnie wiodącą przyczyną niesprawności i niezdolności do pracy na świecie oraz najczęściej spotykanym zaburzeniem psychicznym. Badania epidemiologiczne wskazują, że w ciągu całego życia około 16% ogólnej populacji cierpi na depresję. 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 o pracy. Szacuje się, że roczne koszty związane z depresją wynoszą około 1 biliona USD. Dane te są jednak związane z globalną sytuacją przed pandemią COVID-19, która również wiąże się ze znacznym wzrostem zachorowań na depresje i liczbą popełnianych samobójstw.

Historia leków antydepresyjnych liczy sobie ponad 60 lat i zaczęła się, gdy przypadkowo odkryto antydepresyjne właściwości leku przeciwgruźliczego – iproniazydu, inhibitora monoaminooksydaz (MAO). Odkrycie to zapoczątkowało nową erę w postrzeganiu i leczeniu depresji. Niestety dość szybko okazało się, że inhibitory MAO charakteryzują się występowaniem licznych interakcji z innymi lekami i groźnymi działaniami niepożądanymi, co znacznie osłabiło początkowy entuzjazm. Główną rolą izoenzymów MAO jest udział w metabolizmie neuroprzekaźników (m.in. serotoniny oraz dopaminy), dzięki czemu monoaminooksydazy wpływają na zachowanie, a zakłócenie ich działania może skutkować rozwojem chorób neurodegeneracyjnych. Pomimo, iż nie są już lekami pierwszego wyboru przez psychiatrów, nadal stosuje się je w przypadku ciężkich postaci depresji lekoopornej oraz depresji atypowej. Dodatkowo inhibitory MAO B znalazły zastosowanie w terapii schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera. Dlatego niezwykle ważne jest ulepszenie terapii opartej na hamowaniu MAO i zmniejszenie jej negatywnych skutków ubocznych. Aby jednak osiągnąć ten cel, musimy lepiej zrozumieć mechanizmy ich działania w najdrobniejszych szczegółach.

Wyniki z eksperymentów przeprowadzonych w naszym laboratorium z wykorzystaniem mysiego modelu depresji wskazują na znaczny wzrost S-palmitoilacji białek MAO A i MAO B. S-palmitoilacja stanowi jedną z modyfikacji potranslacyjnej białek, która może wpływać na ich funkcję. Nasze dalsze analizy wykazały, że poziom palmitoilacji MAO jest tkankowo specyficzny, a jego najwyższy poziom stwierdzono w mózgu we frakcji synaptycznej. Badania w obecnym projekcie koncentrują się na szczegółowej charakterystyce palmitoilacji MAO A oraz MAO B zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych (podczas chronicznego stresu). W ramach projektu planowane jest również zidentyfikowanie enzymu DHHC odpowiedzialnego za palmitoilację MAO A oraz MAO B. Dodatkowo zostanie określony wpływ tej modyfikacji na aktywność enzymatyczną białek MAO A i MAO B. Wiedza zdobyta w proponowanych badaniach pozwoli na poszerzenie wiedzy na temat enzymów kluczowych w zaburzeniach depresyjnych. Pomimo intensywnych badań nad monoaminooksydazami trwających prawie 100 lat, wiele z ich właściwości i funkcji jest dla nas nadal tajemniczych. Podejście zaproponowane w projekcie jest innowacyjne i będzie stanowiło kolejny rozdział w poznaniu tych niezwykle ważnych enzymów. W przyszłości może przyczynić się to również do zaprojektowania skuteczniejszych farmakoterapii antydepresyjnych, których celem działania będą modyfikacje potranslacyjne MAO redukując tym samym liczbę niepożądanych skutków ubocznych występujących w trakcie leczenia.