

Depresja stanowi jedną z najpoważniejszych chorób współczesnej cywilizacji, zarówno z powodu częstości występowania, jak i wysokiego ryzyka samobójczej śmierci. Współczesne metody leczenia depresji są dalekie od optymalnych, terapia jest na ogół długotrwała i często niekuteczna. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest niewystarczająca wiedza o biologicznym podłożu choroby. Aby poszerzyć zrozumienie komórkowych i molekularnych deficytów odpowiedzialnych za objawy chorób psychiatrycznych ustanowiono kilka globalnych inicjatyw badawczych. Działania te przyniosły kilka odkryć wskazujących, że istotną rolę w patofizjologii depresji odgrywają komórki glejowe.

W prezentowanym projekcie koncentrujemy się na jednym z rodzajów gleju, mianowicie na astrocytach. Komórki te wspomagają neurony na wiele sposobów, między innymi regulują poziom glutaminianu, podstawowego neuroprzekaźnika pobudzającego, jak również odpowiedzialne są za dostarczenie energii do aktywnych rejonów mózgu. Co istotne, zarówno metabolizm glutaminianu, jak i homeostaza energetyczna są zaburzone w mózgu pacjentów z depresją, co stanowi argument na rzecz hipotezy, że astrocyty mają znaczny udział w biologicznych mechanizmach tej choroby. Fakt, że ketamina, której antydepresyjne właściwości zostały niedawno odkryte, przywraca właściwe funkcjonowanie synaps glutamatergicznych oraz prawidłowy metabolizm glukozy silnie podkreśla istnienie wspólnego mianownika, którym mogą być właśnie astrocyty. W prezentowanym projekcie podejmiemy działania skupiające się na metabolicznych dysfunkcjach astrocytów związanych z depresją, w celu znalezienia nowych punktów uchwytu dla opracowania efektywnej terapii depresji.

Jednym z najbardziej powszechnych symptomów obserwowanych u pacjentów z depresją jest niewrażliwość na glukokortykoidy. Glukokortykoidy są hormonami zaangażowanymi w odpowiedź organizmu na stress, regulują także okołodobowy metabolizm całego organizmu. Istnieje wiele dowodów na związki między nieprawidłową sygnalizacją glukokortykoidową a zaburzeniami metabolicznymi różnych organów, na przykład w przebiegu cukrzycy. Niestety, o wpływie zaburzonej regulacji glukokortykoidów na funkcjonowanie mózgu wiadomo bardzo niewiele.

W kilku ostatnich latach nasza grupa uzyskała dowody świadczące o tym, że astrocyty biorą aktywny udział w pośredniczeniu ośrodkowych efektów glukokortykoidów. Wykazaliśmy również, że chroniczny stress, uważany za jeden z głównych czynników ryzyka depresji, radykalnie zmienia profil ekspresji genów w astrocytach. Stanowi to mocną podstawę dla postulowania kluczowej roli tych komórek dla metabolicznych zaburzeń w mózgu w przebiegu depresji. Ta hipoteza znajduje również potwierdzenie w badaniach prowadzonych pośmiertnie na próbkach mózgow pacjentów z depresją, wskazujących na obniżoną ekspresję genów charakterystycznych dla astrocytów. W niniejszym projekcie zweryfikujemy tę hipotezę wykorzystując najnowsze modele genetyczne w połączeniu z zaawansowanymi metodami obrazowania mikroskopowego.

W naszych badaniach skupimy się na białku FKBP5, które jest regulatorem aktywności receptorów glukokortykoidowych. Białko to występuje w wielu wariantach, przy czym niektóre z nich są znacznie częstsze w populacji ludzi cierpiących na depresję. Nowe narzędzia genetyczne stwarzają możliwość rozpoznania, jaki jest wpływ poszczególnych wariantów na funkcjonowanie komórek. Stworzono na przykład myszy transgeniczne, które są nosicielami wariantów kojarzonych z niskim lub wysokim ryzykiem depresji. Istnieją też linie pluripotentnych komórek macierzystych, pochodzących od ludzi zdrowych lub ludzi z depresją lekoooporną, będących nosicielami określonych wariantów FKBP5. W poniższym projekcie sprawdzimy jak różne warianty genu FKBP5 wpływają na metabolizm głównych typów komórek mózgu: neuronów i astrocytów. Wierzmy, że nasze podejście pozwoli na lepsze zrozumienie molekularnych mechanizmów leżących u podstawy depresji, co powinno znacznie przyspieszyć rozwój efektywnych terapii.