

## Co jest przedmiotem badań tego projektu?

Głównym celem proponowanego projektu jest znalezienie czynników genetycznych, które odpowiadają za zmienność odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne.

## Dlaczego jest to istotny problem?

Obecnie 4,4% ludzkiej populacji cierpi na depresję, która jest wycieńczającą chorobą o podłożu genetycznym. Niestety, tylko w przypadku około 1/3 pacjentów następuje poprawa w trakcie leczenia pierwszym lekiem, a wiele osób rezygnuje z leczenia z powodu efektów ubocznych. Badania wykazały, że poprawę można uzyskać u 70% pacjentów, jeżeli tylko uda się odpowiednio dobrać lek przeciwdepresyjny. Jednym ze sposobów na zindywidualizowanie leczenia depresji jest stworzenie testów genetycznych, które pomogłyby dobrać najbardziej odpowiedni środek dla danego pacjenta. Aby do tego doszło, potrzebna jest wiedza na temat tego jakie geny i mutacje (nazywane wariantami) powinny znaleźć się w takich testach. Dzięki przeprowadzonym w ostatnich dekadach badaniom wiadomo już, że istotne dla metabolizmu i odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne są warianty w dwóch genach (nazwanych *CYP2D6* i *CYP2C19*). Wiemy również, że w tych procesach bierze udział dużo więcej genów (zidentyfikowano ich około 100), ale nie odkryto jeszcze jaką dokładnie grają rolę. Dodatkowo, ważne mutacje mogą występować dość rzadko i mogły jeszcze nie zostać odkryte. Dlatego tak ważne jest przeprowadzanie takich badań z udziałem dużych grup ludzi.

## Jak będziemy badać genetykę odpowiedzi na antydepresanty?

W tym projekcie skorzystamy z UK Biobank - bazy danych otwartej dla naukowców z całego świata. W jej zasobach zgromadzony jest szereg zanonimizowanych informacji dotyczących 500 000 osób, w tym sekwencje ich genomów, informacje o zażywanych lekach oraz otrzymane diagnozy. Dzięki tym danym przeprowadzimy szereg analiz. Rozpocniemy je od opisanie różnorodności wariantów genetycznych w zestawie ~100 wybranych genów na podstawie ~30 000 dostępnych sekwencji. Będą to takie warianty które, jak przypuszczamy, mogą mieć wpływ na zmienność odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne. Tak zbudowane profile genetyczne porównamy pomiędzy osobami które kiedykolwiek brały leki przeciwdepresyjne a dwoma grupami kontrolnymi zawierającymi osoby zdrowe lub osoby z depresją. Następnie zbadamy, czy obecność szczególnych wariantów (lub ich kombinacji) może przyczynić się do wystąpienia zatrucia antydepresantami. Zjawisko to nie występuje często i uważamy, że może być powiązane ze szczególnie uszkodzającymi wariantami, które jeszcze nie zostały opisane. Ostatnim etapem projektu będzie analiza różnic w sekwencjach genomowych pomiędzy ludźmi u których leczenie jest skuteczne a takimi, którym antydepresanty nie pomagają. Jako wyznaczniki braku odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne użyjemy, między innymi, ilości różnych substancji które były przepisywane danej osobie. Następnie porównamy warianty genetyczne w wybranych genach pomiędzy opisanymi dwoma grupami i spróbujemy przewidywać skuteczność leczenia tylko na podstawie sekwencji genetycznych.

## Jakie są najważniejsze spodziewane efekty naszych badań?

Wstępne porównania które wykonamy położą fundament pod dalsze badania - zarówno dla naszego zespołu jak i innych badaczy. Jeżeli znajdziemy rzadkie mutacje predysponujące do zatruc lekami przeciwdepresyjnymi, potencjalnie wskażą nam one geny i rejony w genomie ważne także dla łagodnych skutków ubocznych, które są dość powszechne. Ostatnim celem projektu będzie utworzenie modelu, który umożliwi przewidzenie odpowiedzi na konkretny antydepresant. Jeśli zostanie on osiągnięty, projekt poszerzy obecną wiedzę i może przysłużyć się do poprawy indywidualizacji leczenia depresji.