

Doświadczenia podobne do psychotycznych (ang. *psychotic-like experiences*, PLEs) są wysoce rozpowszechnione i występują u 5 – 8% populacji ogólnej. Obejmują doświadczenia podobne do halucynacji i urojeń, które nie spełniają powszechnie przyjętych kryteriów rozpoznania zaburzeń psychicznych. Jednakże, powszechnie przyjmuje się, że PLEs stanowią czynnik ryzyka wystąpienia pełnoobjawowych zaburzeń psychotycznych. Dokładne mechanizmy przyczyniające się do rozwoju PLEs i zaburzeń psychotycznych nie zostały dotychczas poznane. Mimo to, ostatnie badania wskazują, że bardziej złożone modele mogą wytłumaczyć rozwój zaburzeń psychotycznych niż te poszukujące prostego związku z pojedynczymi czynnikami ryzyka.

Wykazano, że różne kategorie stresu psychospołecznego zwiększają ryzyko rozwoju PLEs. Jednakże, doświadczenie stresu psychospołecznego nie jest ani konieczne, ani wystarczające do zapoczątkowania rozwoju psychozy. Istnieją dowody wskazujące, że stres podwyższa ryzyko rozwoju PLEs poprzez szereg mechanizmów psychologicznych. Badania w tym obszarze wykazały rolę negatywnego afektu, skłonności do nadmiernego nadawania znaczeń oraz uwagi na poszukiwanie zagrożenia. Negatywny afekt obejmuje indywidualną tendencją do doświadczania negatywnych emocji. Z kolei, skłonność do nadmiernego nadawania znaczeń jest definiowana jako tendencja do nadmiernego przypisywania znaczenia obojętnym bodźcom środowiskowym. Wreszcie, uwaga na poszukiwanie zagrożenia jest stanem nadmiernego wzbudzenia, w którym jednostka antycypuje przeżycie nieprzyjemnych doświadczeń. Badania nad związkami pomiędzy stresem a psychozą często zaniedbują jedną istotną obserwację, tzn. fakt, że PLEs często pojawiają się w kontekście rutynowych, dziennych aktywności i stresorów. W związku z tym, zaproponowano ocenę codziennego funkcjonowania w czasie rzeczywistym poprzez zastosowanie tzw. metodologii próbkowania doświadczeń (ang. *experience sampling methodology*, ESM), która może pozwolić na lepsze zrozumienie związku pomiędzy stresem a psychozą. Badania ESM oparte są o wielokrotną ocenę codziennych doświadczeń poprzez zastosowanie nowoczesnych technologii, takich jak osobiste smartfony.

Według biopsychospołecznych modeli psychozy, procesy psychologiczne mediujące związek pomiędzy stresem a psychozą powinny być badane razem z mechanizmami biologicznymi. Istotnie, stres psychospołeczny aktywuje szereg procesów biologicznych, które mogą mieć znaczenie dla rozwoju PLEs i zaburzeń psychotycznych. Jednym z nich jest aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA). Krótkotrwała aktywacja osi HPA umożliwia utrzymanie równowagi i poradzenie sobie ze stresem. Jednakże, przetrwała aktywacja lub nadmierna aktywacja osi HPA może być szkodliwa. Ponadto, wykazano, że aktywacja osi HPA zwiększa uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbicznym. Z kolei nadmierne uwalnianie dopaminy zostało powiązane z rozwojem PLEs. Dotychczas, stwierdzono, że dysregulacja osi HPA, w różnych aspektach, pojawia się u osób z PLEs, czy psychozą. Warto jednak zauważyć, że istnieje wysokie osobnicze zróżnicowanie w funkcjonowaniu osi HPA, przypisywane czynnikom genetycznym. Wykazano, że jednym z głównych regulatorów komórkowej aktywności kortyzolu jest białko wiążące FK506 (FKBP5). Białko to chroni komórki przed nadmierną aktywnością kortyzolu. Istnieją dowody, że niektóre warianty genu *FKBP5* mogą sprzyjać rozwojowi PLEs pod wpływem różnych kategorii stresu psychospołecznego. Jednakże, niewiele wiadomo na temat znaczenia procesów epigenetycznych, takich jak metylacja DNA, czy działanie cząsteczek mikroRNA (miRNAs) dla regulacji ekspresji genu *FKBP5*. Nasz zespół był pierwszym, który wykazał, obniżenie poziomu metylacji genu *FKBP5* u osób z pierwszym epizodem psychozy, powiązane z doświadczeniem traumy wczesnodziecięcej.

Projekt zakłada następujące cele: 1) zbadanie znaczenia epigenetycznej regulacji ekspresji genu *FKBP5* w moderacji związku pomiędzy chwilowym stresem a PLEs poprzez zastosowanie ESM; 2) zbadanie znaczenia epigenetycznej regulacji ekspresji genu *FKBP5* w moderacji związku pomiędzy chwilowym stresem a procesami poprzedzającymi wystąpienie PLEs (negatywny afekt, skłonność do nadmiernego nadawania znaczeń i uwaga na poszukiwanie zagrożenia); 3) określenie związku podatności na psychozę ze zmianami epigenetycznej kontroli ekspresji genu *FKBP5* i 4) zidentyfikowanie różnicy odpowiedzi kortyzolu na chwilowy stres u osób z PLEs i tych, którzy nie relacjonują PLEs. Spośród 3000 osób w wieku 18 – 35 lat w populacji ogólnej, zostanie wyłonionych 100 osób z PLEs i 100 osób bez takich doświadczeń. Następnie, zostaną pobrane próbki krwi celem przeprowadzenia analizy metylacji (16 wybranych wysp CpG) i ekspresji genu *FKBP5* oraz miRNAs (32 wybrane cząsteczki), które potencjalnie wiążą się z genem *FKBP5*. Wszyscy wyłonieni uczestnicy przejdą badanie protokołem ESM (protokół z sześciokrotną, losową oceną stresu, PLEs i doświadczeń poprzedzających PLEs przez 7 kolejnych dni). Przy każdym powiadomieniu wysłanym na smartfon, uczestnicy zostaną poproszeni o oddanie próbki śliny do oznaczenia poziomu kortyzolu oraz o odpowiedź na 32 krótkie pytania w skali Likerta, dotyczące nasilenia stresu, PLEs, negatywnego afektu, skłonności do nadmiernego nadawania znaczeń i uwagi na poszukiwanie zagrożenia. Po raz pierwszy przeprowadzone badania pokażą, czy epigenetyczna regulacja genu *FKBP5* moderuje związek między stresem a PLEs, procesami poprzedzającymi ich wystąpienie oraz odpowiedzią kortyzolu.