

Ciężkie zaburzenie depresyjne to jedna z najpowszechniejszych chorób psychicznych. Współczesne terapie depresji nie są optymalne, tylko jedna trzecia pacjentów reaguje pozytywnie na leczenie pierwszego rzutu, a w większości przypadków nie udaje się uzyskać pełnej remisji. Taka sytuacja zmusza do poszukiwania nowych strategii terapeutycznych, opartych na lepszym rozumieniu biologicznych podstaw choroby.

Wcześniejsze badania wykazały obniżoną ekspresję genów kodujących białka synaptyczne oraz obniżoną liczbę synaps w mózgach pacjentów z depresją. Te zmiany były szczególnie wyraźne w korze przedczołowej (PFC), rejonie integrującym odpowiedź organizmu na stres. Podobne zmiany były obserwowane w mózgach gryzoni poddanych chronicznemu stresowi. Z drugiej strony, wykazano, że antydepresanty, w tym szybko działająca ketamina, w modelach zwierzęcych odwracają synaptyczne deficyty w PFC. Te obserwacje sugerują, że przywrócenie prawidłowej struktury połączeń synaptycznych to istotny mechanizm skutecznego leczenia przeciwdepresyjnego. Mechanizmy leżące u podłoża tych zmian nie są jednak dokładnie rozpoznane.

Nasze wcześniejsze badania wskazują na niedocenianą wcześniej rolę astrocytów w depresji. Wykazaliśmy, zarówno w mózgach pacjentów z depresją, jak i u gryzoni poddanych chronicznemu stresowi, obniżenie ekspresji genów ulegających ekspresji w astrocytach, o których wiadomo, że są zaangażowane w regulację powstawania i eliminacji synaps w mózgu. Ponadto odkryliśmy, że u myszy zmiany mogą być w znacznym stopniu zahamowane po eliminacji receptorów glukokortykoidowych specyficznie z astrocytów. Nasze dane sugerują nieznaną wcześniej mechanizm utraty synaps w depresji, w którym kluczową rolę odgrywają astrocyty: według tej hipotezy, chroniczny stres prowadzi do obniżenia ekspresji astrocytarnych genów kontrolujących sieć połączeń synaptycznych.

Celem niniejszego projektu jest weryfikacja tej hipotezy przy pomocy najnowszych narzędzi stosowanych w neurobiologii. Po pierwsze, wykorzystamy opracowaną przez nas metodę pozwalającą na precyzyjne manipulacje genetyczne ograniczone do jednego typu komórek w jednym rejonie mózgu. Po drugie, w celu wizualizacji zmian spowodowanych tą interwencją zastosujemy długoterminowe obrazowanie kolców dendrytycznych - czyli anatomicznych struktur, na których zlokalizowane są synapsy. Po trzecie, do precyzyjnej oceny wpływu wprowadzonych zmian genetycznych na ultrastrukturę połączeń synaptycznych, przeprowadzimy trójwymiarową rekonstrukcję wcześniej obrazowanych rejonów mózgu przy użyciu mikroskopii elektronowej. Po czwarte, zaadoptujemy metodę automatycznego śledzenia 60 różnych wzorców zachowania zwierząt, w tym interakcji społecznych, kontrolowanych przez korę przedczołową mózgu, opracowaną w Instytucie Maxa Plancka w Monachium.

Podsumowując, przy pomocy kombinacji nowoczesnych metod genetyki, obrazowania, i wysokoprzepustowej analizy zachowania, spodziewamy się uzyskać wyniki poszerzające wiedzę o roli astrocytów w kontrolowaniu zmian połączeń synaptycznych w rejonach mózgu zaburzonych w depresji. Oczekujemy, że nasze dane stworzą podstawę do rozwoju nowych strategii terapii chorób psychiatrycznych.