

Depresja jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, a jej występowanie rośnie na całym świecie. Pomimo wielu lat intensywnych badań, dokładny mechanizm zaburzeń depresyjnych wciąż pozostaje niejasny. Powszechnie uważa się, że depresja jest chorobą wieloczynnikową, spowodowaną interakcją uwarunkowań biologicznych, psychologicznych oraz społecznych. Nasze wieloletnie badania we współpracy z czołowymi światowymi naukowcami w dziedzinie psychoneuroimmunologii wyraźnie pokazują, że depresji towarzyszy aktywacja układu odpornościowego. Co więcej, stosowane leki przeciwdepresyjne obniżają aktywność prozapalną układu odpornościowego, co wskazuje na możliwość poszukiwania nowych terapii w oparciu o zmiany układu odpornościowego.

**Celem niniejszego projektu jest zbadanie roli głównych regulatorów układu odpornościowego tzn. punktów kontrolnych układu odpornościowego (*ang. immune check points; ICP*), a mianowicie receptora programowanej śmierci 1, PD-1 (*ang. programmed death receptor 1*) i jego liganda PD-L1 (*ang. programmed death-ligand 1*) w mechanizmie rozwoju i przebiegu zaburzeń depresyjnych.**

Hamowanie układu odpornościowego przez interakcję receptora PD-1 na komórkach układu odpornościowego i PD-L1 obecnego na powierzchni komórek nowotworowych, uważane jest za jeden z kluczowych mechanizmów, który chroni komórki nowotworowe przed działaniem układu obronnego organizmu i uniemożliwia organizmowi walkę z chorobą. To odkrycie zrewolucjonizowało onkologię, a jego odkrywcę, Tasuku Honjo i Jamesa P. Allison, zostali nagrodzeni nagrodą Nobla w 2018. Coraz więcej dowodów wskazuje na ważną rolę punktów kontrolnych układu odpornościowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Jak dotąd, zmiany w regulacji punktów kontrolnych zaobserwowano w chorobach takich jak guzy mózgu, choroba Alzheimera, udar niedokrwienny, uraz rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane i ból. Jednak do dziś nie ma doniesień naukowych na temat ich roli w rozwoju depresji.

W trakcie naszych badań wstępnych, dotyczących mechanizmu depresji, zaobserwowaliśmy istotne zmiany w regulacji punktów kontrolnych układu odpornościowego w mózgu, co wskazuje na nieznaną dotąd mechanizm związany z powstawaniem depresji. Stawiamy więc hipotezę, że interakcja układu odpornościowego i nerwowego zachodzi na poziomie punktów kontrolnych. W naszym projekcie użyjemy zwierzęcych modeli depresji, opartych na paradygmacie chronicznego stresu i zakażenia bakteryjnego, aby zbadać czy stresujące środowisko wpływa na poziom ekspresji punktów kontrolnych układu odpornościowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Zbadamy również, czy blokując punkty kontrolne układu odpornościowego będziemy mogli bezpośrednio wpływać na poziom czynników zaburzonych w depresji. Postulujemy, że zrozumienie mechanizmów regulacji poziomów punktów kontrolnych układu odpornościowego może przyczynić się do znalezienia nowych celów terapeutycznych w przyszłości.

Należy podkreślić, że sygnalizacja punktów kontrolnych układu odpornościowego w mózgu nie została dotychczas opisana w zaburzeniach depresyjnych, dlatego poznanie mechanizmów wzajemnego oddziaływania układów odpornościowego i nerwowego poprzez regulację ekspresji punktów kontrolnych układu odpornościowego, może zrewolucjonizować psychiatrię, tak jak kiedyś zrewolucjonizowało onkologię.