

Biologiczne znaczenie sieci genów aktywowanych w mózgu po podaniu leków psychotropowych

Michał Korostyński, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk

Przystosowawcza zmienność profilu zachowań człowieka uwarunkowana jest plastycznością mózgu. W sytuacji szczególnej, jaką jest choroba psychiczna, procesy neuroplastyczne stanowią podstawę zaburzeń funkcji układu nerwowego skutkujących zachowaniem wychodzącym poza normy kliniczne. Zakłada się, że leki psychotropowe posiadają wyjątkową zdolność inicjacji procesów odwracających zmiany patologiczne oraz wspomagania terapii. Z tego względu, ważnym kierunkiem badań jest poznanie biologicznych podstaw działania związków psychoaktywnych na poziomie molekularnym. Ciągłe aktualnym zadaniem jest wskazanie czynników i procesów w sposób uniwersalny zaangażowanych w kontrolę neuroplastyczności.

Nasze poprzednie badania doprowadziły do identyfikacji trzech wzorów zmian ekspresji genów wywołanych podaniem różnego typu leków (w tym przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i psychostymulujących). Analizy dostępnej literatury wskazały, że poszczególne sieci regulowanych genów charakteryzują się ekspresją w innych typach komórek nerwowych oraz zróżnicowaniem profili funkcjonalnych. Jednak, dalsze badania biologicznego znaczenia zharmonizowanej ekspresji dużych grup genów dotychczas były technicznie ograniczone do czasu udostępnienia nowych zbiorów danych genomowych.

Przedstawiony projekt ma na celu wykorzystanie publicznie dostępnych zasobów genetycznych i informacji fenotypowych (zdeponowanych w bazie UK Biobank) do określenia znaczenia zaobserwowanych zmian ekspresji genów. W ramach zaplanowanych prac przeprowadzona będzie analiza asocjacji występowania wariantów genów regulowanych przez leki z parametrami cech fizjologicznych, biochemicznych i klinicznych występujących u ludzi. Wykorzystanie danych populacyjnych oraz pełnych odczytów genomu pozwoli na wskazanie nowych powiązań i kierunków interpretacji wyników badań transkryptomicznych. Kolejny etap badań będzie obejmował zastosowanie metod bioinformatycznych do określenia sposobów regulacji oraz przyporządkowania obserwowanych zmian do specyficznych populacji komórek nerwowych. Celem końcowym będzie wskazanie molekularnych punktów kontrolnych, których aktywacja uruchamia kaskadę procesów neuroplastycznych.

Wskazanie mechanizmów regulacji procesów neuroplastycznych będzie mogło zostać wykorzystane na wczesnych etapach selekcji i rozwoju prototypowych leków psychotropowych.