

Genetyka cech zachowania zależnych od aktywności receptora glukokortykoidowego Michał Korostyński, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk

Globalne kryzysy, takie jak pandemia i wojna, prowadzą do nasilenia problemów psychicznych związanych ze stresem. Choroby wyjątkowo wyniszczające zdrowie to depresja i przewlekłe zaburzenia lękowe, w tym zespół stresu pourazowego. Dostępne metody farmakoterapii chorób odstresowych mają ograniczoną skuteczność.

Pomimo wielu lat badań, mechanizmy biologiczne biorące udział w przekładaniu efektów stresu na trwałe zaburzenie stanu psychicznego nie są w pełni znane. Wiadomo, że fizjologiczna odpowiedź na bodźce negatywne jest kontrolowana przez aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) i regulowana poprzez poziom uwalniania glukokortykoidów (GC). Działanie GC jest ogólnoustrojowe i odbywa się w różnych tkankach i typach komórek za pośrednictwem receptora glukokortykoidowego (GR), który ma właściwości czynnika transkrypcyjnego. Koordynacja efektów GC w różnych narządach odbywa się poprzez aktywację lub hamowanie określonych wzorców ekspresji genów.

Celem projektu jest przypisanie genów regulowanych przez GR do właściwych ścieżek biologicznych oraz powiązanie ich z powstawaniem zaburzeń psychicznych wywołanych stresem. Wykorzystane zostaną duże zbiory danych populacyjnych, informacji klinicznych oraz odczytów genomów udostępnione w bazie UK Biobank. Zdefiniowany zostanie wielowymiarowy profil cech człowieka zależnych od aktywności GR. Przeprowadzone zostaną poszukiwania asocjacji pomiędzy występowaniem wariantów genów kontrolowanych przez GR oraz cech fenotypowych obserwowanych u ludzi (w czterech kategoriach: metabolizm, fizjologia, psychiatria i farmakologia).

Przeanalizowane zostaną wielogenowe współczynniki ryzyka dla poszczególnych cech i parametrów zachowania. Opracowana zostanie baza informacji o GR-zależnych profilach zmian ekspresji genów w różnych typach ludzkich komórek nerwowych. Zastosowany model komórkowy będzie oparty o różnicowanie komórek neuronalnych i glejowych wywodzących się od linii ludzkich, indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (IPSC). Zidentyfikowane powiązania pomiędzy GR-zależnymi genami a cechami występującymi u ludzi będą weryfikowane poprzez przeprowadzenie eksperymentów funkcjonalnych w modelowych układach IPSC.

Celem projektu jest określenie zestawu cech zależnych od aktywności GR na podstawie genetycznych powiązań regulowanych genów i ich biologicznego znaczenia w kontekście funkcji poszczególnych typów komórek. Wyniki dostarczą nowych informacji na temat molekularnych podstaw wpływu stresu na rozwój takich chorób jak depresja i zaburzenia lękowe. Poznanie wzorców molekularnych wywołanych stresem może stanowić szansę rozwoju i testowania związków psychoaktywnych o zupełnie nowym mechanizmie działania.