

Schizofrenia dotyka około 24 milionów ludzi na całym świecie – czyli mniej więcej 1 na 222 dorosłych. Należy do grupy zaburzeń psychiatrycznych, charakteryzujących się obecnością halucynacji i urojeń – zwanych „objawami pozytywnymi” – oraz postępującą izolacją społeczną, obniżeniem motywacji i pogorszeniem funkcji poznawczych – zwanych „objawami negatywnymi”. Choć nie występuje tak często jak inne zaburzenia psychiczne, często prowadzi do znacznej niepełnosprawności we wszystkich obszarach życia. Odkrycie leków przeciwpsychotycznych w latach 50. XX wieku przyniosło rewolucję w leczeniu pacjentów ze schizofrenią, jednak nie wszyscy dobrze reagują na dostępne leki – tylko 1 na 4 pacjentów osiąga pełną poprawę. Wynika to w dużej mierze z tego, że patogeneza schizofrenii wciąż nie jest do końca poznana.

Wiemy, że około 50% ryzyka zachorowania na schizofrenię wynika z czynników genetycznych. Jednak, w przeciwieństwie do niektórych chorób genetycznych, takich jak hemofilia, schizofrenii nie można przypisać mutacjom w jednym konkretnym genie. Niedawne badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) wykazały ponad istnienie 100 mutacji które składają się na ogólne ryzyko choroby, jednak efekty pojedynczych mutacji są niewielkie a ich mechanizm często niejasny. Ta zagadka skłoniła naukowców do zbadania **epigenetycznych czynników ryzyka schizofrenii**.

Słowo „epigenetyka” odnosi się do wszystkich dziedzicznych mechanizmów, które mogą wpływać na ekspresję genu, ale nie są spowodowane zmianami w sekwencji DNA. Mechanizmy te obejmują modyfikacje białek histonowych (np. acetylacja) lub modyfikacje samej cząsteczki DNA (np. metylacja). Te modyfikacje nie zmieniają sekwencji DNA, ale mogą wyciszać lub aktywować geny poprzez m.in. zmiany w strukturze chromatyny (czyli sposobie „upakowania” DNA w jądrze komórkowym). Inny mechanizm epigenetyczny – będący głównym przedmiotem tego badania – to interferencja RNA wywołana przez **mikroRNA (miRNA)**. miRNA to rodzina małych, niekodujących fragmentów RNA długości około 22 nukleotydów. Tworzą one kompleksy ze specyficznymi białkami w cytoplazmie i wiążą się z komplementarnymi nićmi mRNA, blokując translację białek lub niszcząc cząsteczkę docelową. Istnieją tysiące różnych miRNA, a wiele badań analizowało ich ekspresję we krwi i mózgu osób ze schizofrenią. My wykorzystaliśmy połączenie systematycznego przeglądu literatury i analizy bioinformatycznej, aby wybrać miRNA, które prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w schizofrenii. Zawęziliśmy nasze poszukiwania do zaledwie dwóch miRNA, zwanych miR-181b-5p i miR-34a-5p, i odkryliśmy, że prawdopodobnie oddziałują one na geny związane z transmisją synaptyczną, rozwojem neuronów neurogenezą i śmiercią komórek (apoptozą).

Wysunęliśmy hipotezę, że zwiększona aktywność tych miRNA może powodować śmierć komórek nerwowych i upośledzać procesy związane z przekazywaniem synaptycznym, potencjalnie przyczyniając się do patogenez schizofrenii. Aby ją przetestować, opracowaliśmy serię eksperymentów.

Po pierwsze, będziemy hodować ludzkie komórki przypominające neurony (z banku komórek) i sztucznie zwiększać lub zmniejszać aktywność wybranych miRNA w ich środowisku. To pozwoli nam zbadać efekty, jakie te miRNA wywierają na wzrost komórek oraz na produkowane przez nie białka. Dodatkowo przetestujemy również, czy lek przeciwpsychotyczny kłozapina, stosowany zwykle u pacjentów z lekooporną schizofrenią, może blokować niektóre z tych efektów.

Chcemy zweryfikować tę hipotezę również w mózgach osób ze schizofrenią. Aby uzyskać nieinwazyjne „okno do mózgu”, pobierzemy próbki krwi od ochotników i użyjemy ich do wyizolowania pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, które zostały uwolnione przez neurony i przekroczyły barierę krew-mózg. Metodę tę stosowano już do pomiaru poziomu różnych biomarkerów choroby Alzheimera bez konieczności pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego. Użyjemy tych pęcherzyków, aby zmierzyć ekspresję wybranych miRNA oraz stężenie wszystkich zawartych w nich białek. Porównamy również te wyniki z różnymi czynnikami, takimi jak nasilenie objawów schizofrenii czy rodzajem leków przeciwpsychotycznych. Ogólnym celem naszego projektu jest lepsze zrozumienie procesów molekularnych leżących u podstaw schizofrenii i nie spodziewamy się natychmiastowych przełomów terapeutycznych. Wierzimy jednak, że badania takie jak to przyczynią się w dłuższej perspektywie do rozwoju nowych strategii leczenia.