

Przewlekły stres jest jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak depresja. Chociaż wiele osób doświadcza stresujących wydarzeń i jest narażonych na traumy w trakcie życia, większość nie rozwija chorób psychiatrycznych, takich jak depresja, stając się odpornymi na stres. Odporność na stres to dynamiczny proces adaptacyjnego przezwyciężania stresu i przeciwności, przy jednoczesnym utrzymywaniu normalnego funkcjonowania poznawczego. Jednak badania mające na celu zrozumienie molekularnych podstaw odporności są nieliczne. Znaczenie badania odporności na stres stało się jeszcze bardziej oczywiste w ostatnich latach, biorąc pod uwagę częstotliwość i różnorodność stresorów, z jakimi ludzie muszą sobie radzić, oraz związane z tym zaburzenia stresowe, zwłaszcza teraz, bardziej niż kiedykolwiek, z powodu światowego kryzysu COVID19 oraz konfliktów zbrojnych w Europie i na Bliskim Wschodzie.

Głównym celem proponowanego projektu jest ocena mechanizmów molekularnych procesów nerwowych, które leżą u podstaw zjawiska odporności i podatności na przewlekły stres. Nasze zainteresowanie skupia się na roli modyfikacji potranslacyjnych, a w szczególności palmitylacji. Ponieważ nasze dane pokazują, że enzymy regulujące palmitylację działają zarówno w sposób zależny od stresu, jak i od płci, zakładamy, że specyficzne zmiany w potranslacyjnej palmitylacji podjednostek receptora NMDA są odpowiedzialne za behawioralną zmianę między odpornością a zachowaniem przypominającym depresję w warunkach stresowych. W tej propozycji badawczej wykorzystamy dobrze ustalone modele zwierzęce zachowań przypominających depresję, hodowle komórek in vitro, ludzkie indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) oraz próbki mózgowe pobrane pośmiertnie od pacjentów z depresją, aby: (i) scharakteryzować specyficzny wzorec palmitylacji podjednostki receptora NMDA - GluN2B, u myszy anhedonicznych i odpornych oraz zbadać, jak ten wzorec jest modyfikowany przez antagonistę NMDAR; (ii) zidentyfikować specyficzne palmitylato-acylotransferazy (ZDHHC), które są odpowiedzialne za S-palmitylację specyficznych cystein w GluN2B; (iii) zidentyfikować specyficzny mechanizm regulacyjny kontrolujący ekspresję enzymów DHHC; (iv) ocenić, w jakim stopniu poziom zidentyfikowanych regulatorów palmitylacji jest zaburzony w próbkach pochodzących od pacjentów z depresją; (v) ocenić, czy zmiany uzyskane w modelach zwierzęcych są obecne w neuronowych modelach pochodzących z ludzkich iPSC i czy te zmiany różnią się między mężczyznami a kobietami. Nasze badania dostarczą nowego spojrzenia na mechanizmy odporności na stres i być może utworzą drogę do opracowania strategii leczenia zaburzeń związanych ze stresem u ludzi i ulepszonych strategii prewencyjnych.