

Starzenie się organizmu jest bardzo skomplikowanym procesem biologicznym, który prowadzi do osłabienia jego funkcji, chorób związanych z wiekiem i w końcu śmierci. U podstaw starzenia się leży bardzo wiele mechanizmów komórkowych i molekularnych. Na starzenie mają wpływ zarówno czynniki dziedziczne jak i styl życia i środowisko. Wraz z wiekiem, w organizmie oraz w tkankach objętych chorobami związanymi z wiekiem gromadzą się stare komórki. Starzenie się komórek jest procesem, który prowadzi do wielu zmian morfologicznych i funkcjonalnych komórki, w tym do osłabienia jej wrażliwości na czynniki powodujące śmierć komórkową. Starzenie komórkowe może być wywołane przez każdy stres zarówno chemiczny, fizyczny jak i psychiczny. Powoduje on pojawienie się uszkodzeń makrocząsteczek, w tym przede wszystkich DNA. Sygnał o tych uszkodzeniach jest przekazywany kaskadowo na różne cząsteczki, które modulują procesy komórkowe. W tym przypadku jest to zatrzymanie podziałów komórkowych, zmiana metabolizmu i funkcji wydzielniczych. Stare komórki są w pełni funkcjonalne i wydzielają do mikrośrodowiska różne czynniki, które przyczyniają się do powstania przewlekłego sterylno zapalnego, który przyczynia się do powstania wielu chorób związanych ze starzeniem, w tym depresji wieku podeszłego. Badania ostatnich lat przeprowadzone na genetycznie zmodyfikowanych myszach wykazały, że usunięcie starych komórek z organizmu zwierzęcia osłabia albo eliminuje choroby wieku podeszłego. Znanych jest już kilka związków syntetycznych i naturalnych, które mogą powodować taki efekt i zwane są senolitykami. Nazwa pochodzi z języka angielskiego i jest połączeniem dwóch słów: senescence (starzenie) i lysis (liza). Założyliśmy, że senolityki działając na stare komórki mózgu mogą wpływać na plastyczność neuronalną, co spowoduje poprawę pamięci oraz zmniejszy poziom depresji u badanych zwierząt. Do badań postanowiliśmy wykorzystać stare szczury, które z racji wieku, podobne jak człowiek, są bardziej podatne na depresję oraz specjalny mysz model stanu depresyjnego. Nasze wstępne wyniki wskazują, że traktowanie starych szczurów senolitykami poprawia ich pamięć przestrzenną. Przeprowadzone przez nas dotychczas doświadczenia na komórkach nerwowych hodowanych *in vitro* pozwoliły na zidentyfikowanie biomarkerów starzenia neuronów. W naszym projekcie będziemy chcieli zbadać, czy traktowanie zwierząt senolitykami poprawiającymi zdolności poznawcze i nastrój, jest bezpośrednio związane z odmłodzeniem komórek nerwowych, a co się z tym wiąże z poprawą plastyczności neuronów, którą można obserwować jako zmiany zachodzące w strukturze drzewka dendrytycznego oraz strukturze i funkcji synaps. Senolityki mogą również pośrednio poprawiać funkcjonowanie neuronów poprzez eliminację starych komórek glejowych, co również zamierzamy sprawdzić. Do realizacji naszego projektu zastosujemy techniki hodowli komórek, techniki biologii molekularnej, wizualizacji z zastosowaniem mikroskopii świetlnej i konfokalnej, metody bioinformatyczne i testy behawioralne i pamięciowe. Jeśli potwierdzą się nasze założenia i okaże się, że symptomy starzenia się neuronów są powiązane ze spadkiem plastyczności oraz że możemy ten efekt chociaż częściowo odwracać senolitykami, to badania nasze mogą się znacząco przyczynić do otwarcia nowych możliwości leczenia depresji oraz łagodzenia objawów depresji i utraty pamięci związanej z wiekiem.