

## **Molekularne mechanizmy rezylencji zależne od receptora 5-HT7 w zaburzeniach związanych ze stresem**

Depresja jest obecnie jedną z głównych chorób cywilizacyjnych na świecie i przyjmuje się, że stanowi główną przyczynę niezdolności ludzi do pracy. Szacuje się, że w 2030 r. depresja będzie najbardziej rozpowszechnionym globalnie problemem zdrowotnym. Problem ten wydaje się szczególnie ważny i aktualny zważywszy na raportowany wzrost epizodów depresyjnych wraz z nastaniem pandemii COVID-19 zarówno u osób wcześniej wykazujących zaburzenia depresyjne, jak i u osób zdrowych. Obecnie jednym z najskuteczniejszych podejść w leczeniu depresji jest długotrwała psychoterapia w połączeniu z farmakoterapią. Aktualnie na rynku dostępny jest szereg leków przeciwdepresyjnych wytwarzanych przez różne firmy farmaceutyczne, których mechanizm działania skupia się na odwracaniu symptomów depresji poprzez przywracanie równowagi neuroprzekąźnictwa pobudzającego w mózgu. Przykładem takich leków są antydepresanty nowej generacji tzw. SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*), które przez zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny utrzymują jej wysokie stężenie, tym samym modulując plastyczność połączeń nerwowych. Niestety i tak ponad połowa pacjentów jest oporna na takie leczenie. Jest to prawdopodobnie spowodowane tym, że depresja jest chorobą bardzo złożoną i wieloczynnikową - na jej rozwój wpływają zarówno predyspozycje genetyczne, jak i warunki środowiskowe. Przewlekły stres jest głównym czynnikiem ryzyka depresji i wpływa na liczne struktury mózgu związane z układem limbicznym, w tym hipokamp. Dzięki licznym połączeniom z pozostałymi strukturami limbicznymi oraz dużej wrażliwości na hormony stresu, hipokamp odgrywa szczególną rolę w patogenezie depresji. Upośledzenie funkcji hipokampa może odbywać się na wielu płaszczyznach: od zmniejszenia liczby połączeń synaptycznych, po ograniczenie neurogenezy, co w obrazie klinicznym przejawia się zaburzeniami poznawczymi. Co ciekawe, sam stres często nie wystarcza, aby wywołać chorobę, ponieważ duży wpływ ma nasza indywidualna podatność na stres. Chociaż wiele osób doświadcza stresujących wydarzeń i jest narażonych na traumę podczas życia, większość z nich nie rozwija chorób psychiatrycznych, takich jak depresja - osoby te są odporne na stres. Odporność na stres to dynamiczny proces adaptacyjny pokonywania stresu przy zachowaniu normalnego funkcjonowania poznawczego. Chociaż zachowanie odporności na stres było szeroko badane w kontekście badań psychologicznych, socjologicznych, psychobiologicznych to badania mające na celu zrozumienie molekularnych podstaw tego zjawiska wciąż są nieliczne. Molekularna teoria depresji zakłada, że u jej podstaw leży zaburzona plastyczność neuronów. Większość pobudzających połączeń nerwowych znajduje się na błonowych wypustkach tzw. kolcach dendrytycznych, których kształt odzwierciedla siłę połączenia synaptycznego, stąd kolce cienkie reprezentują niestabilne połączenia, natomiast kolce grzybkowate uznawane są za trwałe, stabilne połączenia, zdolne do przechowywania długotrwałych śladów pamięciowych. Liczne choroby neurologiczne i neuropsychiatryczne (w tym depresja) przyczyniają się do zaburzeń kształtu i liczby kolców dendrytycznych. Podobieństwa w wielu chorobach sugerują, że w warunkach patologicznych często występuje problem z transformacją niedojrzałych kolców w dojrzałe. Co ciekawe, w naszych badaniach zaobserwowaliśmy, że zwierzęta cechujące się odpornością na wpływ chronicznego stresu wykazują strukturalne mechanizmy kompensacyjne w hipokampie (kolce grzybkowate), dlatego poznanie mechanizmów regulujących kształt kolców dendrytycznych jest niezwykle ważne i może okazać się przełomem w zrozumieniu funkcjonowania mózgu a tym samym przyczynić się do tworzenia nowych farmakoterapii.

Chociaż od dziesięcioleci badano wpływ receptorów serotoninowych na rozwój depresji to mechanizmy molekularne leżące u ich podstaw wciąż pozostają słabo poznane. Dotychczas najintensywniej badano receptory 5-HT1 i 5-HT2. Ostatnio jednak coraz większą uwagę skupia się na roli receptora 5-HT7, ze względu na fakt, że farmakologiczna blokada tego receptora powoduje efekt antydepresyjny. Co więcej, wiele leków antydepresyjnych np. kłozapina, rysperydon, wortioksetyna również bezpośrednio oddziałują z tym receptorem. Nasze ostatnie odkrycia sugerują, że odporność na stres związana jest z sygnalizacją serotonergiczną, w której kluczową rolę odgrywa receptor 5-HT7 oraz potranslacyjne modyfikacje białek synaptycznych związanych z tym receptorem. Projekt ten skupia się na wyjaśnieniu powiązań pomiędzy sygnalizacją serotonergiczną związaną z receptorem serotoninowym 5-HT7, zmianami kształtu kolców dendrytycznych oraz odpornością na stres.

Projekt ten jest przedsięwzięciem interdyscyplinarnym, w którym zostaną wykonane liczne eksperymenty o zróżnicowanej metodologii w celu dogłębnego zrozumienia zjawiska odporności na stres. Głównym naukowym osiągnięciem projektu będzie wgląd w biologiczną istotę odporności na stres otwierając tym samym nowy kierunek badań w farmakologii, gdzie nowo zaprojektowane leki przeciwdepresyjne będą wzmacniały mechanizmy kompensacyjne komórek nerwowych, bez konieczności odwracania stanu depresyjnego, jak jest to powszechnie praktykowane. Określenie molekularnych podstaw związanych z behawioralną odpornością na stres może również utorać drogę do opracowania nowych, skuteczniej działających leków przeciwdepresyjnych.