

Zaburzenia depresyjne są jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności związanej z chorobą na świecie. Pomimo niezwykle obciążenia socjoekonomicznego, obecne terapie depresji są dalece niewystarczające, ponieważ przepisywane są często na zasadzie ‘prób i błędów’, ich efekty są obserwowane po kilku tygodniach, a tylko około połowa pacjentów odpowiada na leczenie pierwszego rzutu. Aby zmienić tę sytuację konieczne jest lepsze zrozumienie neurobiologicznych podstaw chorób psychiatrycznych.

Powszechnie przyjmuje się, że fenotypy depresyjne są efektem interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, zwłaszcza stresu. We wcześniejszych badaniach nasze grupy wykazały, że zaburzenia sygnalizacji glukokortykoidowej leżą u podłoża wielu efektów chronicznego stresu. Zmiany te obejmują zaburzenia metabolizmu glukozy, funkcji mitochondriów oraz autofagii w wielu narządach i typach komórek. Ponadto, zidentyfikowaliśmy kluczową rolę białka FKBP51 jako kluczowego modulatora ścieżek sygnałowych zależnych od receptora glukokortykoidowego (GR), co jest istotne zwłaszcza w astrocytach. Komórki te operują na styku naczyń krwionośnych i parenchymy mózgu, a zatem lokalizacji idealnej do pośredniczenia w komunikacji między sygnałami ogólnoustrojowymi, takimi jak hormony, a funkcjonowaniem synaps. Ponadto, astrocyty odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu poziomu neuroprzekaźników, a także nadzorują metabolizm energii w mózgu. Nasza kluczowa hipoteza stanowi, że chroniczny stres zaburza metaboliczną funkcję astrocytów zależną od GR, co prowadzi do zmian w homeostazie neuroprzekaźników, skutkując dysfunkcją sieci nerwowych kontrolujących zachowania afektywne. Związek ten może być szczególnie istotny u kobiet, które dwukrotnie częściej niż mężczyźni cierpią na depresję, oraz znacznie częściej przejawiają fenotypy metaboliczne i zaburzenia snu w przebiegu depresji.

W ramach obecnego projektu grupa Biologii Astrocytów z Łukasiewicz-PORT we Wrocławiu (Dr M. Ślęzak), grupa Homeostazy Neuronalnej z UniKlinik w Bonn (Dr. N. Gassen) i grupa Neurobiologii Oporności na Stres z Instytutu Maxa Plancka Psychiatrii (Dr M. Schmidt) połączą swoje doświadczenie w celu zbadania roli szlaków metabolicznych specyficznych dla astrocytów dla fenotypów związanych z depresją. Korzystając z zaawansowanych technik, zmodyfikujemy ekspresję genów istotnych dla metabolicznej roli astrocytów w obszarze mózgu odpowiedzialnym za reakcję na stres – korze przedczołowej - i zbadamy jak ta interwencja wpłynie na zachowanie samic. Równolegle zbadamy wpływ powyższej manipulacji na lokalny profil metabolitów, parametry funkcjonalne mitochondriów, mitofagię i autofagię oraz fluktuację głównych neuroprzekaźników w mózgu – glutamianu i GABA. Sprawdzimy też, czy odwrócenie zaburzeń w wybranej ścieżce metabolicznej może odwrócić molekularne i behawioralne skutki przewlekłego stresu. Synergiczna praca naszych zespołów pozwoli zatem na odkrycie nowych celów molekularnych dla działań terapeutycznych oraz lepszych rozwiązań w leczeniu chorób odstresowych.