

## **Tytuł projektu: Rola astrocytów w odporności na przewlekły stres**

### **Jaki jest problem?**

Zespół depresyjny lub depresja to przewlekła, nawracająca i wyniszczająca choroba psychiczna dotykająca ponad 25 milionów ludzi rocznie na całym świecie. Pomimo intensywnych badań nad neurobiologią depresji przez kilka dziesięcioleci, jej podstawowe przyczyny wciąż nie są w pełni zrozumiane, a niemal 30% pacjentów z depresją nie zdrowieje, nawet po wielu próbach leczenia. Współczesne stresujące życie jest zapalnikiem depresji, ale wiele osób nie wykazuje objawów depresyjnych ani lękowych po traumatycznych wydarzeniach lub przewlekłym stresie. Najnowsze doniesienia wskazują, że odporność na stres u ludzi jest aktywnym i adaptacyjnym procesem, a nie jedynie brakiem patologicznej reakcji organizmu, który możemy obserwować u osób bardziej podatnych na stres.

Od lat 50. XX wieku, kiedy wprowadzono farmakoterapię depresji, dominującą teorią dotyczącą jej przyczyn było zmniejszenie się poziomu neuroprzekaźnika w mózgu – serotoniny, która jest uwalniana w połączeniach neuronalnych - synapsach. Ta wczesna "neuronocentryczna" wizja depresji stopniowo się zmienia, głównie dlatego, że istniejące teorie nie wyjaśniają w pełni patologicznych mechanizmów depresji. Dodatkowo, niedawne odkrycia dowiodły, że być może nie znamy dokładnie sposobu działania leków przeciwdepresyjnych. Okazało się, że stymulują one bezpośrednio innego rodzaju komórki obecne w mózgu - astrocyty (rodzaj komórek głojowych). Te komórki głojowe przez długi czas uważane były tylko za "klej mózgu", stąd ich nazwa - glej. Jednak najnowsze postępy technologiczne pokazują, że te "ciche sąsiadki" neuronów mają wiele do powiedzenia! Okazało się, że w depresji zmienia się morfologia astrocytów, co prawdopodobnie jest przyczyną późniejszej utraty neuronów w miarę postępu choroby.

### **Cel projektu:**

Celem projektu jest sprawdzenie, czy astrocyty mogą faktycznie być komórkami odpowiedzialnymi za odporność na stres.

### **Proponowane badania:**

Astrocyty wytwarzają białko cytoszkieletowe - GFAP, którego poziomu są prawie zawsze podwyższone, gdy coś złego dzieje się w mózgu, na przykład w wyniku udaru mózgu lub padaczki. Jednak u pacjentów z depresją stwierdza się obniżenie tego białka. Chcemy sprawdzić, czy myszy pozbawione genu kodującego GFAP będą mniej odporne na stres. Ponieważ GFAP pełni wiele funkcji w astrocytach, poznanie jego roli może nam pomóc dowiedzieć się, co się dokładnie dzieje w mózgu podczas stresu.

Dodatkowo, będziemy korzystać z nowoczesnych technik sekwencjonowania i transgenicznego zwierząt, które mają białko zielonej fluorescencji przyłączone do rybosomów w astrocytach - małych fabryk komórkowych, które produkują wszystkie białka w komórce. Mózgi tych myszy rzeczywiście świecą na zielono, gdy są oświetlone niebieskim światłem. Rybosomy potrzebują instrukcji do produkcji białek, a tą instrukcją jest mRNA - podobne do tego, które zostało użyte w szczepionce przeciw COVID-19. Nie tylko rybosomy potrafią odczytywać instrukcje zapisane w mRNA, my też możemy to zrobić, a te informacje mogą powiedzieć nam, jakie białka są obecnie produkowane w komórce. Dzięki temu, możemy wyciągnąć mózg z myszy, zhomogenizować go i wyłowić tylko te rybosomy, które są oznaczone białkiem zielonej fluorescencji. Aby to zrobić, użyjemy magnetycznych kulek opłaszczonych przeciwciałami, które rozpoznają to zielone białko. Następnie łatwo jest oczyścić kulki z wszystkiego, co nie przylegało do przeciwciała, i wyizolować mRNA. Później możemy odczytać informacje zapisane w mRNA dzięki nowoczesnym "magicznym" maszynom, którymi może operować tylko garstka osób. Dzięki tej metodzie możemy poddać grupę myszy stresowi (tak, to niezbyt miłe), a następnie sprawdzić, które z nich są odporne, a które cierpią na anhedonię (piją mniej słodkiej wody). Później możemy połączyć informacje z mRNA z obserwowanym zachowaniem i voilà! Mamy odpowiedź na problem depresji. Gdyby tylko było to takie proste.

### **Oczekiwane wyniki:**

Jak już wspomniałem wcześniej, przez bardzo długi czas astrocyty nie były uważane za bardzo interesujące, ponieważ są "ciche" w porównaniu z neuronami. Jednak teraz, gdy coraz więcej o nich wiemy, po prostu nie chcemy przestać i chcemy dowiedzieć się jeszcze więcej. Wierzę, że po przeczytaniu informacji zapisanych w mRNA astrocytów będziemy w stanie wskazać nowe, ekscytujące białka i potencjalne cele terapeutyczne. Prawdopodobnie nawet nie wiemy, jakie mogą to być. Depresja wciąż jest tak dużym problemem zdrowotnym, a ostatnie czasy globalnej pandemii pokazują, jak bardzo potrzebujemy nowych rozwiązań.