

Projekt 1.2 Molekularne mechanizmy rezylencji zależne od receptora 5-HT7R w chorobach związanych ze stresem

Promotor: prof. dr hab. Jakub Włodarczyk

Pracownia: Biofizyki Komórki

www: <https://cellbiophysics.nencki.edu.pl/>

Opis:

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.

Cel projektu:

Projekt ten jest przedsięwzięciem interdyscyplinarnym, w którym zostaną wykonane liczne eksperymenty o różnicowanej metodologii w celu dogłębnego zrozumienia zjawiska odporności na stres. Głównym naukowym celem 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 utworować drogę do opracowania nowych, skuteczniej działających leków przeciwdepresyjnych.

Wymagania:

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. Dlatego wymagana jest znajomość podstaw kilku z wyżej wymienionych technik.