Ovinuchi Ejiohuo

Rola stresu w rozwoju i przebiegu poważnych chorób psychicznych

Abstrakt

Celem niniejszej rozprawy jest zbadanie roli stresu w rozwoju i przebiegu poważnych chorób psychicznych, w szczególności choroby afektywnej dwubiegunowej (BP). Badanie dotyczy wpływu stresu na wystąpienie, objawy kliniczne i możliwości leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej poprzez analizę polimorfizmów genetycznych związanych z osią HPA, badanie wariantów *FKBP5* związanych z bezsennością podczas wystąpienia choroby związanej ze stresem oraz identyfikację naturalnych i syntetycznych ligandów, w tym nowych związków steroidowych, które modulują aktywność FKBP5 i receptora glukokortykoidowego jako potencjalnych terapii ukierunkowanych na zaburzenia psychiczne związane ze stresem. W celu zbadania genetycznych, molekularnych i farmakologicznych mechanizmów, poprzez które stres wpływa na chorobę afektywną dwubiegunową i związane z nią ciężkie choroby psychiczne, zastosowano podejście integracyjne łączące oceny kliniczne, analizę ekspresji genów osi HPA, genotypowanie TaqMan oraz bioinformatykę obliczeniową, w tym dokowanie molekularne i symulacje dynamiki molekularnej, wraz z analizami statystycznymi w R i Statistica.

W badaniach zidentyfikowano kluczowe geny kandydujące *ADRA2A* (rs3750625), *AVPR1B* (rs28536160) i *FKBP5* (rs755658) których warianty regulacyjne i niekodujące modulują funkcję osi HPA, sygnalizację adrenergiczną i wrażliwość receptora glukokortykoidowego, kształtując w ten sposób podatność na związane ze stresem BP i fenotypy kliniczne, w szczególności bezsenność podczas epizodów depresyjnych. Wyniki badań potwierdzają modele interakcji genów i środowiska oraz modele diatezy i stresu, wskazując, że czynniki stresogenne oddziałują na predyspozycje genetyczne, wpływając na wystąpienie i przebieg zaburzenia. Badania obliczeniowe i farmakologiczne pozwoliły zidentyfikować nowe ligandy ruscogeninę, neoruscogeninę, kurkuminę i asoprisnil jako potencjalne modulatory białka FKBP5 i receptora glukokortykoidowego, oferując potencjalnie nowe, bezpieczniejsze i ukierunkowane możliwości terapeutyczne. Praca ta przyczynia się do rozwoju psychiatrii precyzyjnej poprzez powiązanie markerów molekularnych z fenotypami klinicznymi, umożliwiając wczesną stratyfikację ryzyka, spersonalizowane interwencje ukierunkowane na stres i sen oraz leczenie oparte na farmakogenetyce. Ostatecznie rozprawa łączy psychiatrię molekularną i medycynę translacyjną, dostarczając praktycznych informacji dla klinicystów, pacjentów i rozwoju farmaceutycznego w zakresie zaburzeń psychicznych związanych ze stresem.

