

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) affects close to 1.8 million Canadians (~5% of the population) annually, and is the third most burdensome disease worldwide. Although over 50 years of drug therapy and research has implicated multiple brain regions and systems, our understanding of the pathophysiology of MDD remains incomplete. Research into astrocytic dysfunction in MDD has generated consistent and replicable findings and has been bolstered by our increased understanding of the multiple active roles of astrocytes in normal brain function. Several lines of evidence also suggest that DNA methylation and histone modifications are involved in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders, including MDD; however, the epigenetic mediators linking astrocytic dysfunction and depression remain largely unexplored. This doctoral thesis describes experiments conducted in post-mortem brain tissue of individuals who display astrocytic dysfunction and who were diagnosed with MDD. Together, this work supports the role of epigenetic regulation in astrocytic dysfunction and contributes to the growing understanding of the complexities in human astrocytes. In addition, these studies provide important information towards elucidating the etiopathogenesis of MDD.

RÉSUMÉ

Le trouble dépressif majeur (TDM) touche près de 1,8 million de Canadiens (~ 5% de la population) par an, et se classe au troisième rang des maladies en termes de fardeau mondial. Bien que plus de 50 ans de thérapie médicamenteuse et de recherche ont impliqué plusieurs régions et systèmes cérébraux avec le TDM, notre compréhension de la physiopathologie de cette maladie reste incomplète.

La recherche sur le dysfonctionnement des astrocytes dans le TDM a généré des résultats cohérents et reproductibles. Cette association a été renforcée par notre compréhension accrue des rôles actifs multiples des astrocytes dans les fonctions cérébrales de cerveaux sains.

De nombreuses preuves suggèrent aussi que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones sont impliquées dans la pathogenèse des troubles neuropsychiatriques, y compris le TDM; cependant, les médiateurs épigénétiques reliant la dysfonction astrocytaire et la dépression restent largement inexplorés. Cette thèse de doctorat décrit des expériences menées avec des tissus cérébraux post-mortem de personnes qui présentent un dysfonctionnement astrocytaire et qui ont été diagnostiquées avec un TDM. Ainsi, cette thèse présente le rôle de la régulation épigénétique dans le dysfonctionnement astrocytaire et contribue à la compréhension croissante de la complexité des astrocytes humains. En outre, ces études fournissent des informations importantes pour faire progresser la compréhension de l'étiopathogénie des TDM.