

Depresja uznawana jest za chorobę cywilizacyjną XXI wieku. Szacuje się, że obecnie na świecie cierpi na nią 350 mln osób, a liczba ta niestety z roku na rok rośnie. Szacuje się, że w następnych latach co trzeci człowiek, przynajmniej przez pewien okres swojego życia, boryka się błądnie z tym schorzeniem. Choroba ta charakteryzuje się zaburzeniami nastroju oraz stanu emocjonalnego człowieka, a nieleczona lub źle leczona prowadzi do śmierci, najczęściej samobójczej. Obecnie wiadomo, że depresja zaliczana do grupy chorób afektywnych, ma niezwykle skomplikowany obraz kliniczny, przebieg ale także etiologię. Wśród hipotez starających się wyjaśnić podłoże depresji coraz większa liczba doniesień wspiera immunologiczną teorię depresji, która podkreśla znaczenie układu odpornościowego w etiologii tej choroby. Wskazuje się, że zaburzenia w sieci mediatorów tego układu – cytokin oraz nasilenie procesów zapalnych na obwodzie, a przede wszystkim w centralnym systemie nerwowym, mogą być kluczowe w rozwoju tego schorzenia.

Głównym źródłem cytokin prozapalnych (IL-1, IL-18) są komórki immunokompetentne do których w mózgu zalicza się mikroglej. Są to małe, fagocytarne komórki, których kontrolowana aktywacja jest zjawiskiem korzystnym i koniecznym do utrzymania homeostazy w mózgu. Natomiast nadmierna lub przedłużająca się aktywacja w odpowiedzi na działanie czynników niekorzystnych prowadzi do nasilenia i niekontrolowanej reakcji zapalnej, czego wyrazem jest między innymi wzrost uwalniania cytokin prozapalnych w mózgu, nadmierna aktywacja indukowalnej formy syntetazy tlenu azotu (iNOS) oraz zwiększona produkcja tlenu azotu (NO).

W ostatnim czasie, spore zainteresowanie badaczy z całego świata budzą inflamasomy, które mogą pełnić rolę „sensorów” działania szeregu czynników zaburzających homeostazę mózgową, a wśród nich inflamasom NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3) należy do najlepiej poznanych. Te kompleksy białkowe, złożone z wewnątrzkomórkowego receptora NLR, białka ASC oraz prekursora prokaspazy-1, stanowią platformę molekularną w obrębie której zachodzi proces przekształcania nieaktywnych form cytokin prozapalnych Interleukiny-1 oraz Interleukiny-18 do form aktywnych. Przy czynnym udziale inflamasomu cytokiny te uwalniane są z komórki do przestrzeni pozakomórkowej i regulują odpowiedź immunologiczną w mózgu.

Aktywacja procesów zapalnych zachodzi pod wpływem działania różnych czynników w tym także środowiskowych spośród których najpowszechniejszym w współczesnym świecie jest stres. Do tej pory pojawiło się wiele prac pokazujących, że stres zwiększa ilość aktywnych komórek mikrogleju, podnosi syntezę cytokin prozapalnych i innych czynników o działaniu neurotoksycznym, co prowadzi do uszkodzenia neuronów, a w konsekwencji stanowi przyczynę zaburzeń emocjonalnych oraz poznawczych [Kim i wsp., 2000; Gosheen i wsp., 2008; Słusarczyk i wsp., 2015]. Jak dotychczas nie badano jednak czy zmiany w aktywności pojedynczych inflamasomów obecnych w komórkach mikrogleju mogą mieć znaczenie w tych deficytach behawioralnych oraz w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ich terapii.

Dlatego też celem wnioskowanego projektu jest określenie, czy nasiloną aktywacją zapalną obserwowaną w zwierczym modelu depresji związana jest z zaburzeniami w ilości i funkcji kompleksów NLRP3. Badania prowadzone będą *in vivo* u dorosłych (3-miesięcznych) zwierząt, potomstwie matek kontrolnych i stresowanych zarówno przed jak i po 14 dniowych podaniach leków przeciwdepresyjnych o różnym mechanizmie działania. Równoległe, przeprowadzone zostaną badania *in vitro* w hodowlach pierwotnych mikrogleju uzyskanych z kory mózgowej młodych szczurów, potomstwa matek kontrolnych i stresowanych zarówno w warunkach podstawowych jak i po dodatkowej aktywacji endotoksyn bakteryjnych (lipopolisacharydem - LPS).

W badaniach naukowych biologicznych podstaw chorób wykorzystywane są powszechnie modele zwierzęce. W niniejszym projekcie zastosowany zostanie opisany w literaturze i uznany za najlepszy model depresji oparty o procedurę stresu prenatalnego [Morley-Fletcher et al., 2003]. Jego przydatność potwierdziły nasze wcześniejsze badania, które pokazały, że u dorosłych 3-miesięcznych szczurów, urodzonych przez matki, które poddawano w trzecim trymestrze ciąży wielokrotnie powtarzanemu stresowi dochodzi do szeregu zaburzeń behawioralnych, zmian w aktywności osi podwzgórze-przysadka mózgowa - nadnercza (HPA) oraz parametrach układu immunologicznego [Szczesny i wsp., 2014], a więc stanowi cichy obraz choroby u pacjentów. Leki przeciwdepresyjne stosowane w klinice podawane zwierzętom normalizowały w tym modelu zaobserwowane deficyty, co potwierdziło ich przydatność terapeutyczną w zwierczym modelu depresji.

Planowane badania przyczynią się do lepszego poznania nie tylko mechanizmów podłoża depresji, ale także pogłębią wiedzę na temat molekularnych mechanizmów działania leków stosowanych w jej terapii. W przyszłości mogą także stanowić praktyczne wskazówki przy doborze właściwej farmakoterapii u pacjentów, głównie lekoopornych co jak się sugeruje związane może być z nasiloną aktywacją zapalną w tym ekspresją IL-1 w mózgu [Maes, 2001].

LITERATURA:

1. Gosheen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R. Brain interleukin-1 mediates chronic stress induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*. 2008, 13:717-728.
2. Kim W.G., Mohny R.P., Wilson B., Jeon G.H., Liu B., Hong J.S. Regional differences in susceptibility in lipopolisaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J Neurosci*. 2000, 20(16): 6309-6316.
3. Maes M. Interleukin-1beta and the etiology of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Mar;103(3):161-2.
4. Morley-Fletcher S., Darnaudery M., Koehl M., Casolini P., Van Reeth O., Maccari S.: Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Res*. 2003, 989(2):246-251.
5. Słusarczyk J., Trojan E., Glombik K., Budziszewska B., Kubera M., Lason M., Popiołek - Barczyk K., Mika J., Wedzony K.,

Basta-Kaim A. Prenatal stress is a vulnerability factor for altered morphology and biological activity of microglia cells. *Front Cell Neurosci.* 2015, 12;9:82

6.Szczesny E, Basta-Kaim A, Slusarczyk J, Trojan E, Glombik K, Regulska M, Leskiewicz M, Budziszewska B, Kubera M, Lason W. The impact of prenatal stress on insulin-like growth factor-1 and pro-inflammatory cytokine expression in the brains of adult male rats: the possible role of suppressors of cytokine signaling proteins. *J Neuroimmunol.* 2014 Nov 15;276(1-2):37-46.