

Depresja jest jedn z najbardziej rozpowszechnionych chorób na wiecie, a według światowej Organizacji Zdrowia jest równie chorób najbardziej kosztown . Leki przeciwdepresyjne (LPD) stosowane s w terapii depresji od ponad pół wieku, jednak e u du ej cz ci pacjentów (około 30%) obserwuje si brak poprawy stanu zdrowia w wyniku ich stosowania. Stan ten znany jest jako depresja oporna na leczenie (Treatment-Resistant Depression, TRD). W tym kontek cie, obiecuj cym odkryciem ostatnich lat okazała si obserwacja, e u wielu pacjentów niereaguj cych na LPD mo na uzyska popraw poprzez dra nienia bod cami elektrycznymi okre lonych obszarów mózgu, poprzez elektrody wszczepione bezpo rednio do mózgu. Metoda ta nazywana jest gł bok stymulacj mózgu (Deep Brain Stimulation, DBS). Naley do zaznaczy , e pacjent poddany takiej procedurze nie odczuwa negatywnych skutków tej stymulacji poniewa wył cza ona cał aktywno mózgu w bezpo rednim jej s siedztwie. Wiele bada prowadzonych jest w celu zrozumienia jak działa zdrowy mózg i co si w nim dzieje, gdy ludzie do wiadcza zaburze psychicznych. W badaniach tych wykorzystuje si modele zwierz ce, w których objawy podobne do tych, jakie wyst puj w przebiegu choroby psychicznej u ludzi mog by wywoływane i badane u zwierz t (zazwyczaj u szczurów lub myszy). Celem tego projektu jest wła nie opracowanie i wdrowienie dwóch modeli TRD u szczurów i ich wykorzystanie w celu wyja nienia neurochemicznych mechanizmów le cych o podstawy zarówno braku reakcji na klasyczne LPD jak i przeciwdepresyjnego działania procedury DBS.

W badaniach tych wykorzystany b dzie równie zwierz cy model depresji znany pod nazw chroniczny łagodny stres (Chronic Mild Stress, CMS). Procedura CMS polega na długotrwałym poddawaniu zwierz t działaniu łagodnych bod ców stresuj cych (np. zmiana dobowych rytmów o wietlenia pomieszcze , w których przechowuje si zwierz ta, przechylanie klatek ze zwierz tami, wymiana partnerów w klatkach). Po kilku tygodniach, stopniowo pojawia si u tak stresowanych zwierz t szereg zmian behawioralnych, fizjologicznych i biochemicznych, wykazuj cych uderzaj ce podobie stwo do objawów depresji u człowieka. W szczególno ci istotne jest zmniejszenie wra liwo ci stresowanych zwierz t na działanie nagrody, co uznawane jest jako przejaw anhedonii, czyli jednego z głównych objawów depresji. Miar tego efektu jest zazwyczaj obni enie spo ywania słodkiego płynu. U wi kszo ci zwierz t efekty CMS, w tym anhedonia, ulegaj zniesieniu pod wpływem wielokrotnych poda LPD, natomiast zwi zki pozbawione działania przeciwdepresyjnego s w tym modelu nieaktywne.

Taka sytuacja zachodzi u wi kszo ci szczurów. Jednak e w „normalnej” populacji zwierz t badanych w modelu CMS, około 30% zwierz t nie reaguje na leczenie LPD i nadal, pomimo terapii, wykazuje zachowania pro-depresyjne, tzn. spo ywaj zmniejszon ilo słodkiego płynu. Przykładem takiej "normalnej" populacji s szczury Wistar, które najcz ciej stosowane s w tego typu badaniach. Istniej tak e szczury, np. szczury Wistar-Kyoto (WKY), które wyhodowane zostały wiele lat temu w ramach projektu dotycz cego bada nad nadci nieniem, ale potem okazało si , e s one jednocze nie znacznie bardziej „emocjonalne” ni normalne szczury Wistar oraz odporne na działanie LPD. W do wiadczeniach zaplanowanych w ramach tego projektu wykorzystane b d oba typy zwierz t niereaguj cych na LPD.

W pierwszej cz ci tych bada potwierdzimy, e w naszych warunkach laboratoryjnych procedura DBS ma działanie przeciwdepresyjne u szczurów Wistar, oraz e leki przeciwdepresyjne nie działaj na szczurach WKY. Nast pnie, porównamy wpływ leków przeciwdepresyjnych i DBS w obu modelach TRD: jeden stanowi b dzie ta cz szczurów Wistar, które nie reaguj na LPD w modelu CMS a drugi szczury WKY, które na ogół w ogóle nie reaguj na LPD w adnym modelu tej choroby. Spodziewamy si , e procedura DBS spowoduje wyleczenie z zachowa depresyjnych w obu tych modelach TRD, natomiast leki przeciwdepresyjne nie zadziałaj w adnym z nich. Po zako czeniu tych do wiadcze zwierz ta b d humanitarnie zabite a próbki ich krwi i tkanki mózgowej zostan pobrane do dalszych bada biochemicznych i molekularnych. Zbadamy dwa obszary mózgu, o których wiadomo, e s zaangażowane w procesy patogenezy depresji i mechanizmy jej leczenia, tzn. hipokamp i kora przedczołowa. Szczególn uwag zwrócimy na funkcje hormonów stresu receptorów i neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), które odgrywaj wa n rol w naprawie mózgu oraz na receptory dla glutaminianu, który jest podstawowym neuroprzekaz nikiem pobudzaj cym w mózgu. Poniewa to wszystkie te zwi zki s białkami, b dziemy mierzy zarówno zmiany w ich poziomach jak i w ekspresji genów, które je produkuj . Wykonamy równie badania przesiewowe w celu znalezienia zmian w ekspresji innych genów, które mog by odpowiedzialne za ró nice pomi dzy efektami LPD i DBS.

Spodziewamy si , e wyniki uzyskane w tych badaniach b d miały istotny wpływ dla zrozumienia samego zjawiska lekooporno ci jak i dla znalezienia skutecznych farmakologicznych metod leczenia przewlekłej depresji.