

Zaburzenia depresyjne nawracające (ZDN) są ciężką chorobą psychiczną, która w skrajnych przypadkach może doprowadzić do samobójstwa. Dodatkowo zaburzenie to jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie i jedną z najbardziej kosztownych. Leki przeciwdepresyjne (LPD) stosowane są w terapii depresji powszechnie od ponad kilku dekad, jednakże u dużej części pacjentów (około 30%) obserwuje się brak poprawy stanu zdrowia w wyniku ich stosowania. Określane jest to jako depresja oporna na leczenie (Treatment-Resistant Depression, TRD). Pomimo, iż patogeneza choroby nie została poznana, pojawia się coraz więcej doniesień świadczących, o możliwej roli powiązanych ze sobą szlaków biochemicznych tj. neurozapalenia, stresu oksydacyjnego i nitryzacyjnego, szlaku katabolitów tryptofanu (TRYCAT). Kluczową rolę w etiologii tego zaburzenia mogą odgrywać również oksydacyjne uszkodzenia DNA (w tym podwyższony poziom 8-oksoguaniny (8-oxoG)), powstające jako wynik deregulacji wspomnianych procesów biochemicznych, czy też zaburzona ochrona systemu antyoksydacyjnego, a także wreszcie, co sugeruje nasza grupa badawcza, upośledzona efektywność naprawy DNA przez wycinanie zasad (Base Excision Repair, BER) – głównego systemu usuwającego uszkodzenia oksydacyjne DNA. Oddziaływania pomiędzy poszczególnymi czynnikami wspomnianych procesów biochemicznych oraz odmienny, u każdego pacjenta z ZDN, wzór ich aktywności mogą być odpowiedzialne za brak odpowiedzi na terapię LPD, poprzez interferowanie z ich mechanizmem działania.

Wiele typów LPD w tym inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs), czy serotoniny i noradrenaliny (SRNIs) pomimo ich powszechności stosowania w leczeniu depresji, posiadają pewne ograniczenia, u niektórych chorych, co skutkuje nieskuteczną terapią i powikłaniami, określając tym samym potrzebę poszukiwania nowych metod leczenia w oparciu o zwiększające się zrozumienie patogenezy depresji. Badania o koncentrując się na określeniu roli wspomnianych szlaków biochemicznych w ZDN i mechanizmie działania LPD w badaniach przedklinicznych i klinicznych *in vitro* i *in vivo*, na poziomie genetycznym, epigenetycznym i funkcjonalnym, mogą pomóc w zrozumieniu molekularnej złożoności powstawania ZDN oraz ułatwić ukierunkowaną terapię tego zaburzenia. Wszystkie badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem materiału pochodzącego z krwi obwodowej od osób zdrowych i pacjentów z ZDN, przed i po terapii z LPD (tj. escitalopram, wnelafaksyna, agomelatyna), jak również krwi obwodowej oraz komórek mózgu szczura (zwierzęcy model depresji), traktowanych tymi samymi lekami.

W badaniach tych wykorzystany będzie zwierzęcy model depresji, znany pod nazwą chroniczny łagodny stres (Chronic Mild Stress, CMS). Procedura CMS polega na długotrwałym poddawaniu zwierząt działaniu łagodnych bodźców stresujących (np. zmiana dobowych rytmów oświetlenia pomieszczeń, w których przechowuje się zwierzęta, przechylenie klatek ze zwierzętami, wymiana partnerów w klatkach). Po kilku tygodniach, stopniowo pojawia się u tak stresowanych zwierząt szereg zmian behawioralnych, fizjologicznych i biochemicznych, wykazujących uderzające podobieństwo do objawów depresji u człowieka. W szczególności istotne jest zmniejszenie wrażliwości stresowanych zwierząt na działanie nagrody, co uznawane jest jako przejaw anhedonii, czyli jednego z głównych objawów depresji. Miarą tego efektu jest zazwyczaj obniżenie spożycia słodkiego płynu. U większości zwierząt efekty CMS, w tym anhedonia, ulegają zniesieniu pod wpływem wielokrotnych podań LPD, natomiast związki pozbawione działania przeciwdepresyjnego są w tym modelu nieaktywne. Zbadamy dwa obszary mózgu, o których wiadomo, że są zaangażowane w procesy patogenezy depresji i mechanizmy jej leczenia, tzn. hipokamp i kora przedczołowa oraz cztery inne, które również mogą odgrywać rolę w powstawaniu ZDN (ciało migdałowe, jądra zwojów podstawy, podwzgórze oraz śródmózgowie). Wykorzystanie do badań tych modeli może okazać się pomocne w zrozumieniu roli wymienionych szlaków biochemicznych w depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych w układzie obwodowym, jak również w ośrodkowym układzie nerwowym.

Oczekuje się, że to badania te, pozwolą w zrozumieniu patofizjologii ZDN na poziomie molekularnym, co może ułatwić wczesną identyfikację zmian powodujących depresję oraz rozwój skutecznego, spersonalizowanego leczenia tej choroby.