

## C.1 POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

### 1. Cel projektu

Celem projektu jest zbadanie aktywności przeciwdepresyjnej skopolaminy w połączeniu z wybranymi związkami oddziałującymi z metabotropowymi receptorami glutaminianergicznymi (mGluR) w zwierzęcych modelach depresji. Wszystkie badane substancje zostaną zastosowane w dawkach podprogowych, dzięki czemu będzie możliwe zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto planuje się określenie mechanizmu odpowiedzialnego za wystąpienie efektów terapeutycznych, jak również sprawdzenie wpływu zastosowanych połączeń substancji na pamięć i uczenie się u myszy.

### 2. Badania realizowane w projekcie

Określenie działania przeciwdepresyjnego badanych połączeń skopolaminy oraz wybranych ligandów receptorów mGlu (MTEP, LY341495, AMN082) będzie możliwe dzięki zastosowaniu dwóch testów behawioralnych: testu wymuszonego pływania oraz testu zawieszenia za ogon. Są to tzw. zwierzęce modele bezradności. Dodatkowo zostaną podjęte badania w celu sprawdzenia mechanizmu działania przeciwdepresyjnego badanych połączeń substancji, z uwzględnieniem roli glutaminianergicznego receptora jonotropowego typu AMPA, poprzez zastosowanie jego antagonisty, a dzięki wykorzystaniu metod biologii molekularnej, qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) i Western blot, będzie możliwe sprawdzenie wpływu podawanych związków na ekspresję wybranych czynników obecnych w mózgu (m.in. BDNF, kinazy mTOR, niektórych białek synaptycznych), odpowiednio na poziomie mRNA i białka, zarówno w korze przedczołowej, jak i w hipokampie u myszy. Ponieważ skopolamina blokuje działanie acetylocholino, która jest neuroprzekaznikiem biorącym udział w procesach przyswajania nowych informacji, ważną częścią badań będzie sprawdzenie wpływu badanych połączeń podprogowych dawek skopolaminy z podprogowymi dawkami ligandów receptorów mGlu na procesy uczenia się i pamięć, z wykorzystaniem labiryntu wodnego Morrisa, celem oszacowania ewentualnych efektów niepożądanych zastosowanych dawek badanych substancji. Wszystkie zaplanowane eksperymenty zostaną przeprowadzone na samcach myszy (szczep: CD1 oraz C57BL/6J), a badane związki będą podawane drogą dootrzewnową.

### 3. Powody podjęcia danej tematyki badawczej

Dane epidemiologiczne wskazują, iż na depresję choruje już ok. 350 milionów ludzi w różnym wieku. Choroba ta jest coraz bardziej powszechna szczególnie w krajach rozwiniętych, a dotychczasowe strategie farmakologiczne okazują się być skuteczne jedynie w przypadku ok. 60-65% pacjentów. Farmakoterapia depresji wykorzystuje związki działające na układy monoamin w mózgu i wymaga długotrwałego stosowania (ok. 4-6 tygodni) w celu osiągnięcia pierwszych efektów terapeutycznych. Największym zagrożeniem w przypadku depresji, wynikającym m.in. z nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, są próby samobójcze podejmowane przez chorych. Badania kliniczne polegające na jednorazowym dożylnym podaniu ketaminy (antagonisty receptorów NMDA – jonotropowych receptorów glutaminianergicznymi) udowodniły, iż efekt przeciwdepresyjny może być szybki i długotrwały, **podkreślając jednocześnie rolę układu glutaminianergicznego w patogenezie depresji**. Glutaminian jest głównym neuroprzekaznikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. Oddziałuje on zarówno z jonotropowymi receptorami glutaminianergicznymi (receptory NMDA, AMPA oraz kainianowe), jak i z metabotropowymi receptorami glutaminianergicznymi (8 podtypów receptorów oznaczonych mGluR1 - mGluR8). Jednakże ketamina jest substancją psychoaktywną wywołującą liczne efekty niepożądane, m.in. halucynacje i psychozy. Prawdopodobnie zastosowanie związków oddziałujących z receptorami mGlu, które wykazują aktywność przeciwdepresyjną w zwierzęcych modelach depresji, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Najnowsze badania kliniczne wskazują, iż podobne efekty terapeutyczne można uzyskać po zastosowaniu skopolaminy. Związek ten występuje naturalnie m.in. w liściach bielunia dziędziejawy czy pokrzyki wilczej jagody. Niestety, stosowanie tej substancji także nie jest pozbawione ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. **Stąd pomysł wykorzystania w projekcie podprogowych dawek tej substancji w połączeniu z podprogowymi dawkami wybranych związków oddziałujących z metabotropowymi receptorami glutaminianergicznymi, które także wykazują aktywność przeciwdepresyjną.** We wnioskowanym projekcie planuje się także zbadanie mechanizmu przeciwdepresyjnego tych połączeń, w szczególności ustalenie udziału w tym efekcie roli receptorów AMPA oraz aktywacji szlaku kinazy mTOR co pozwoli dodatkowo na porównanie efektów badanych substancji, z tymi, które wywołuje ketamina. Nasilenie efektu przeciwdepresyjnego skopolaminy poprzez użycie ligandów mGluR pozwoli przede wszystkim na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z osłabieniem funkcji układu cholinergicznego. Zostaną zatem przeprowadzone testy mające na celu sprawdzeniu wpływu badanych połączeń na uczenie i pamięć. Przykład ketaminy i skopolaminy przeczy dotychczasowemu dogmatowi, iż na efekty leków przeciwdepresyjnych należy czekać długo. Największym wyzwaniem psychofarmakologii jest odkrycie leków charakteryzujących się wysoką skutecznością, szybkim i długotrwałym czasem działania oraz niskim ryzykiem wystąpienia efektów niepożądanych, tak aby zapewnić odpowiednie bezpieczeństwo farmakoterapii. Badania podjęte w projekcie badawczym mogą pomóc w tym wielkim zadaniu.