

U pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej lit jest skutecznym stabilizatorem nastroju. U 30% pacjentów obserwuje się bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, a u kolejnych 45% następuje częściowa poprawa. Wg Neuroscience based Nomenclature, działanie litu określono jako unikalne i wielokierunkowe, ale dokładny mechanizm działania nie jest znany. Lit działa jako kation i inhibitor enzymatyczny oraz wpływa na ekspresję genów.

Dotychczasowe badania transkryptomu związane z działaniem litu są nieliczne i najczęściej dotyczą zwierząt zdrowych, którym podawano lit. Nie mamy więc pewności, co dzieje się w chorym organizmie pod wpływem litu. **Brak kompleksowej analizy zmian zachowania ze zmianami molekularnymi pod wpływem działania litu.** Zaplanowaliśmy badanie zwierząt przejawiających symptomy, takie jak w depresji i manii u człowieka, i badanie u nich zmian molekularnych pod wpływem litu. Dotąd nie przeprowadzono także badań porównujących zmiany ekspresji i zachowania na modelu zwierzęcym (z depresją/manią) z tymi obserwowanymi u człowieka (pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową leczeni litem). Dlatego poddamy analizom zarówno tkanki zwierzęce (możemy uzyskać materiał do badań z regionów mózgu odpowiedzialnych za nastrój i z krwi), jak i próbki krwi (materiał rutynowo pobierany do badań) od pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym podczas terapii litem.

Proponujemy więc projekt, który zakłada, że stabilizujące nastrój **działanie litu** znajduje odzwierciedlenie w **ekspresji genów**, w różnych regionach mózgu związanych z regulacją nastroju jak i obwodowo we krwi. Efekt działania leku wyraża się **fenotypowo zmianą zachowania (ustąpieniem objawów depresji lub manii)**. Z uwagi na próbę korelacji zmiany nastroju/zachowania i ekspresji transkryptomu pod wpływem litu, w projekcie planowane jest wykorzystanie **modelu zwierzęcego** zarówno depresji jak i manii. Celem projektu jest identyfikacja genów istotnie zaangażowanych w mechanizm działania litu, na podstawie obserwacji prospektywnej w trakcie trwania terapii, w mózgu jak i we krwi u zwierząt z objawami depresji lub manii. Ponadto projekt zakłada, że zmiany nastroju/zachowania oraz zmiany molekularne, obserwowane na modelu zwierzęcym po terapii litem, korespondują ze zmianami obserwowanymi u **pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej** leczonych tym samym preparatem. W części klinicznej projektu, we krwi obwodowej, planowana jest analiza korelacji zmian ekspresji wybranych genów, zidentyfikowanych w oparciu o model zwierzęcy, ze zmianą stanu klinicznego u pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej leczonych litem.

**Koncepcja i plan badań** obejmuje zastosowanie modelu zwierzęcego z wykorzystaniem osobników płci męskiej szczepu szczurów Wistar i badanie kliniczne. Ten szczep szczurów nie jest genetycznie zmodyfikowany, a zatem odpowiedni do modelowania reakcji na stres u człowieka podobnej jak w populacji ogólnej. U szczurów wywołane zostaną objawy behawioralne depresji (przy użyciu protokołu Chronic Mild Stress) i manii (pod wpływem podania amfetaminy). Następnie zwierzęta leczone będą litem przez 6 tygodni i badane zarówno pod względem zmian transkryptomu (pobranie tkanek mózgu i krwi obwodowej), jak i ustępowania objawów chorobowych. Analiza transkrypcji podczas leczenia litem zostanie przeprowadzona z użyciem mikromacierzy. Ekspresja genów najbardziej zmienionych będą weryfikowane w badaniu na poziomie białek. Następnie wyniki uzyskane u szczurów chcemy zweryfikować badając materiał pobrany od pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym leczonych litem. Analizowane będą dane dotyczące transkrypcji genów (we krwi obwodowej) w korelacji ze zmianami stanu psychicznego tj. porównamy transkrypcję w stanie eutymii i zaostrzenia choroby. Analiza statystyczna zostanie wykonana w oparciu o zaawansowane metody bioinformatyczne, statystyczne. Mamy świadomość, że w genetyce psychiatrycznej behawioralny fenotyp zależy od wielu genetycznych i pozagenetycznych zmiennych. Dlatego zaplanowano bardzo szczegółowy opis danych klinicznych. Zastosowane metody obliczeniowe będą odpowiednio czułe, by uwzględnić złożoność wyników.

Poznanie mechanizmu działania litu na różnych etapach terapii ma kluczowe znaczenie w doborze dawki i zwiększeniu efektywności terapii oraz minimalizacji ryzyka objawów niepożądanych. Szczegółowa charakterystyka podłoża molekularnego i zmian zachodzących pod wpływem działania litu będzie istotna z punktu widzenia terapii personalizowanej u pacjentów z zaburzeniami nastroju. Wiedza ta pomoże również w zrozumieniu podłoża samej choroby, co przyczyni się do opracowania nowych leków stabilizujących nastrój. **Innowacyjnym podejściem projektu jest analiza zmian w nastroju/zachowaniu i ekspresji genów w trakcie podawania litu w celu wytypowania szlaków związanych z mechanizmem wczesnej i późnej odpowiedzi na lit.** Ponadto, innowacyjna jest próba korelacji zmian indukowanych litem w różnych regionach mózgu związanych z regulacją nastroju ze zmianami obserwowanymi w krwi obwodowej. Analiza zmian w transkryptomie w powiązaniu ze zmianami zachowania pozwoli na określenie biologicznych szlaków działania litu odpowiadających za stabilizację nastroju.