

Depresja jest najpowszechniejszym zaburzeniem psychicznym. Z danych statystycznych wynika że około 15-18% społeczeństwa przejawia objawy depresji, w tym aż 2% stanowią dzieci i 4% młodzież. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), prognozuje, że w 2020 roku schorzenie to zajmować będzie drugie miejsce na liście chorób o ciężkim przebiegu. Co więcej depresja może być chorobą śmiertelną, co potwierdza zwiększona ilość przypadków śmierci samobójczej wśród pacjentów. Depresja towarzyszy bardzo często innym stanom chorobowym, w tym chorobom onkologicznym, czy cukrzycy. Jest to problem nie tylko natury klinicznej, ale również społecznej i ekonomicznej. Ze względu na "złe samopoczucie" pacjenci mają ograniczoną zdolność do pracy, co skutkuje ich absencją i generuje miliardowe straty w firmach na całym świecie. Należy przy tym nadmienić, iż jest to choroba przewlekła i dominująca szczególnie w krajach wysokorozwiniętych.

Pomimo ponad 60 lat badań nad depresją i prób opracowania coraz to lepszych leków, wciąż brak jest farmakoterapii, którą cechowałaby wysoka skuteczność i przede wszystkim szybkość działania. Współczesne leki przeciwdepresyjne mimo szerokiego spektrum działania wymagają długotrwałego stosowania niezbędnego do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego. Co więcej nie ma się pewności, iż przyjmowany lek będzie skuteczny, ponieważ około 30% pacjentów wykazuje odporność na terapię przeciwdepresyjną. Trudności w leczeniu, jak i samej diagnostyce schorzeń depresyjnych wynikają przede wszystkim ze słabo poznanych patomechanizmów choroby.

Badania ostatnich lat wskazują na duże znaczenie zaburzonej (hiperaktywność) transmisji glutaminianergicznej w przebiegu depresji, a w szczególności na znaczne zaangażowanie receptorów NMDA i AMPA. Receptory te są ważnym elementem w wymianie informacji między neuronami (przebieżnictwo pobudzające) i są zaangażowane w procesy uczenia się i pamięci. Jednak nadmierna aktywność NMDA i AMPA jest zjawiskiem niekorzystnym dla komórki i może prowadzić do ekscytotoksyczności, co również obserwowane jest w przebiegu depresji. Bardzo długo uważano, że wystarczającym wyjaśnieniem funkcjonalnych zmian przebieżnictwa są modyfikacje (np. dodawanie grup fosforanowych) tkwiących w błonie komórkowej receptorów, co prowadzi do zmiany ich przewodności, czyli przepuszczalności dla jonów (w tym wapnia). Badania ostatnich lat zaburzyły ten statyczny obraz synapsy i ujawniły jej dynamiczną strukturę, w której receptory stale krążą między wnętrzem komórki (miejsce syntezy) a błoną komórkową. Ponadto nawet w obrębie samej błony mogą się receptory przemieszczać, dostosowując swoją ilość do aktualnych potrzeb komórki. Mobilność receptorów jest w dużej mierze determinowana przez współtowarzyszące im białka określane jako białka rusztowania komórkowego. Należą do nich białka pełniące różnorodne funkcje w komórce (np. dołączają/odłączają różne grupy funkcyjne do innych białek, utrzymują inne białka w pobliżu błony komórkowej). W procesach patologicznych (w chorobie) może dojść do zaburzenia cykliczacji poszczególnych receptorów, w tym NMDA i AMPA, co może być związane z zaburzeniem interakcji pomiędzy nimi a białkami rusztowania komórkowego.

Wszystkie te przesłanki sprawiły, iż głównym celem projektu będzie określenie dynamiki zmian zachodzących w synapsach pobudzających w przebiegu depresji. W związku z tym w pierwszej części projektu zbadamy jak zmienia się lokalizacja i skład podjednostkowy receptorów NMDA i AMPA oraz ich interakcje z poszczególnymi białkami rusztowania komórkowego (m.in. PSD-95, Shank2/ProSAP3, Homer 1, CaMKII, ZnT-1). Analizy zostaną przeprowadzone w 2 strukturach mózgowych (kora czołowa i hipokamp - dobrze udokumentowana rola w depresji; bogate w unerwienie glutaminianergiczne) pobranych od pacjentów z depresją i zdrowych ochotników oraz od zwierząt z zaindukowaną depresją (zwierzęce modele). Badania będą wykonywane z zastosowaniem nowoczesnych i skrupulatnie dobranych metod biochemicznych (ELISA, ko-immunoprecypitacja, Western Blot, test ligacji zbliżeniowej, wiązanie z BS<sup>3</sup>) w różnych frakcjach komórkowych (wewnątrzkomórkowa, błonowa: synaptyczna, poza/ekstrasynaptyczna). W drugiej części projektu planuje się podanie zwierzętom 2 inhibitorów poszczególnych składowych receptora NMDA - GluN2A i GluN2B oraz białek rusztowania komórkowego - PSD-95 i CaMKII. Korzystając z testów do oceny aktywności przeciwdepresyjnej związków u zwierząt będziemy mogli sprawdzić, czy zahamowanie funkcji powyższych białek będzie skutkowało poważnymi zmianami w zachowaniu zwierząt. Jednoczesne zastosowanie inhibitorów z lekiem przeciwdepresyjnym (LPD) wskaże, czy dane białka (GluN2A, GluN2B, PSD-95 i CaMKII) pełnią istotne funkcje w mechanizmie działania badanego LPD.

Realizacja projektu pozwoli po raz pierwszy opisać w sposób kompleksowy zmiany zachodzące w synapsach pobudzających oraz pomoże wskazać punkty krytyczne dla rozwoju zachowań depresyjnych. Tym samym badania te mogą wyznaczyć nowe obszary poszukiwania skutecznych terapii przeciwdepresyjnych i być wstępem do badań o charakterze aplikacyjnym.