

Depresja jest najpowszechniejszym zaburzeniem psychicznym. Dane statystyczne wskazują, że kliniczne objawy depresji przejawia 15-18% społeczeństwa. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w roku 2020 depresja będzie drugim pod względem częstości występowania najpoważniejszym schorzeniem na świecie. Niepokojącym jest również fakt, że coraz częściej w populacji chorych na depresję odnotowuje się myśli i próby samobójcze (ryzyko popełnienia samobójstwa wśród chorych wynosi 20%). Depresja to choroba heterogenna, o podłożu neurobiologicznym i skomplikowanej etiologii (udział czynników biologicznych, genetycznych i środowiskowych). Może mieć charakter pierwotny lub wtórny (współwystępuje z innymi jednostkami chorobowymi, w tym np. z nowotworami, cukrzycą czy schorzeniami neurodegeneracyjnymi). To wszystko sprawia, że obecnie zaburzenia typu depresyjnego, to nie tylko duży problem kliniczny, ale również społeczny i ekonomiczny.

Pomimo kilkudziesięciu lat badań, mechanizmy depresji nie zostały wystarczająco poznane, co przekłada się na brak laboratoryjnych metod diagnostycznych oraz niską skutecznością dostępnych form terapii. Współczesne leki przeciwdepresyjne wymagają długotrwałego stosowania niezbędnego do pojawienia się pierwszych efektów terapeutycznych. Niepowodzenie terapii depresji jest zjawiskiem częstym (ok. 30% pacjentów wykazuje lekooporność na zastosowane antydepresanty), mającym kluczowy wpływ na dalszy przebieg choroby. Wszystko to uzasadnia konieczność podejmowania dalszych badań mających na celu lepsze zrozumienie patofizjologii depresji oraz poszukiwanie skuteczniejszych leków do jej zwalczania.

Coraz więcej badań wskazuje na znaczącą rolę procesów zapalnych w rozwoju depresji (MDD) u ludzi, u których obserwuje się podwyższone poziomy mediatorów stanu zapalnego. Oprócz badań klinicznych, czy *post-mortem*, o istotnej roli procesów zapalnych w rozwoju depresji świadczą również wyniki badań przedklinicznych. Przez długi okres czasu, uważano teorię immunologiczną depresji jako jedną z wielu, ukazującą problem tylko jednostkowo. Badania ostatnich lat wykazały, że depresja nie jest tylko wynikiem zmian immunologicznych, ale także jest nierozzerwalnie związana z aktywacją licznych ścieżek stresu oksydacyjnego. Co więcej, współistnienie procesów zapalnych z zaburzoną homeostazą oksydacyjną wydaje się być kluczowym mechanizmem patofizjologii depresji oraz stanowić obiecujący kierunek poszukiwania skuteczniejszych metod jej leczenia. Za regulację procesów zapalnych oraz oksydacyjnych odpowiedzialnych jest wiele czynników/białek. Spośród nich, czynnik transkrypcyjny Nrf2 odgrywa istotną rolę w kontekście depresji. Nrf2 jako białko ulegające ekspresji w centralnym układzie nerwowym, a zarazem mediator procesów zapalnych i oksydacyjnych w komórce, coraz częściej proponowany jest jako nowy cel farmakoterapii zaburzeń depresyjnych.

W niniejszym projekcie, celem określenia roli nuklearnego czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related*) w regulacji zachowań typu depresyjnego, planuje się dokonanie szeregu badań u zwierząt z zaindukowaną depresją. W zakresie badań przedklinicznych, wykorzystuje się zwierzęce modele depresji, które umożliwiają modelowanie objawów podobnych do symptomów depresji występujących w ludzi. W pierwszej części projektu planuje się sprawdzenie czy (R,S)-Sulforafan (izotiocyjanian; selektywny aktywator czynnika Nrf2) zależnie od zastosowanej dawki wpływa na zachowanie (behawior) zwierząt poddanych procedurze usunięcia opuszek węchowych. W drugiej części projektu zaplanowano badania biochemiczne, mające na celu analizę zmian w poziomie (lub aktywności) różnych białek i kodujących ich genów, których wyniki umożliwią potwierdzenie lub wykluczenie roli aktywacji czynnika Nrf2 w regulacji zachowań typu depresyjnego.

Planowane badanie będzie pierwszym, które pozwoli określić rolę aktywacji Nrf2 indukowanej (R,S)-Sulforafanem w modelu usunięcia opuszek węchowych u myszy. Realizacja badań przyczyni się do pogłębienia wiedzy na temat patomechanizmu depresji, jak i również może wyznaczyć nowe obszary poszukiwania skutecznych form jej terapii.

Wyniki prac będą przedmiotem prezentacji na międzynarodowych konferencjach naukowych, publikacji naukowych, oraz będą stanowić dorobek do pracy doktorskiej kierownika projektu.