

Depresja dotyka większej liczby osób niż wszystkie pozostałe choroby psychiczne łącznie, a obecnie dostępna farmakoterapia czy terapia behawioralna nie są skuteczne u wielu pacjentów. Niska skuteczność farmakoterapii wynika prawdopodobnie z faktu, że stosowane leki przeciwdepresyjne wpływają głównie na neurotransmisję noradrenergiczną i serotoninową a jak wskazują obecne badania w chorobie tej dochodzi nie tylko do zaburzeń neurotransmisji, lecz także zmian w układach hormonalnych, układzie immunologicznym oraz procesach energetycznych, które łącznie prowadzą do licznych zmian funkcjonalnych, w tym obniżenia nastroju i upośledzenia funkcji kognitywnych. Skuteczność leczenia wspomagającego depresję lekoopornej hormonami tarczycy została dobrze udowodniona, podobnie jak częste występowanie niedoczynności tarczycy w tej chorobie, jednak w przeciwieństwie do okresu rozwojowego działanie tych hormonów w mózgu osobników dorosłych jest słabo poznane. Wynika to z faktu, że długo uważano, że po okresie rozwojowym mózg jest odporny na działanie hormonów tarczycy. Obecne badania kliniczne dostarczyły dowodów świadczących zarówno o występowaniu zaburzeń metabolicznych w depresji jak i ich hamowaniu przez hormony tarczycy. Badania eksperymentalne wykazały, że hormony te wpływają na wiele funkcji w centralnym systemie nerwowym (CSN) w tym na mechanizmy nauki i pamięci, procesy metaboliczne oraz neuroprotektoryjne. Zarówno w depresji jak i w niedoczynności tarczycy zaburzenia metabolizmu, głównie mitochondrialnego oraz procesów nauki i pamięci są istotne, dlatego ich osłabienie obserwowane w depresji może wynikać z obniżenia poziomu lub działania hormonów tarczycy w obrębie mózgu. **Hipoteza badawcza, którą planujemy zbadać w tym projekcie zakłada, że w depresji lekoopornej dochodzi do osłabienia działania hormonów tarczycy w mózgu, co może być przyczyną zaburzeń istotnych w patogenezie tej choroby.**

Celem weryfikacji przedstawionej wyżej hipotezy planujemy przeprowadzenie badań na szczurach szczepu Wistar-Kyoto wykazujących hormonalne i behawioralne cechy przypominające objawy depresji (jeden ze zwierzęcych modeli lekoopornej depresji). Planujemy porównać wybrane, istotne w patogenezie depresji a związane z działaniem hormonów tarczycy, metaboliczne, funkcjonalne i biochemiczne parametry pomiędzy szczurami szczepu Wistar-Kyoto a szczepem kontrolnym Wistar. Planujemy określenie badanych parametrów w warunkach podstawowych oraz porównać występujące u nich zmiany w przypadku obniżenia syntezy hormonów tarczycy, przez podawanie inhibitorów peroksydazy tarczycowej. Określony zostanie także wpływ leku przeciwdepresyjnego (wenlafaksyny) podawanego pojedynczo i łącznie z klinicznie stosowanym hormonem tarczycy (levotyroksyną) na zmiany w badanych markerach.

Wykazanie zmian metabolicznych w zastosowanym modelu depresji oraz określenie mechanizmu ich powstawania może pozwolić na ustalenie pierwotnych przyczyn depresji, o wiele wcześniejszych niż zmiany obserwowane w poziomach neuroprzekazników. Wyniki badań dotyczących wpływu niedoboru hormonów tarczycy na procesy metaboliczne oraz procesy nauki i pamięci może wskazać kierunek prowadzenia dalszych badań oraz uzasadnić celowość częstszego niż obecnie podawania hormonów tarczycy w terapii depresji.