

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Depresja jest jedną z głównych przyczyn złego stanu zdrowia ludzi i stanowi duże obciążenie dla gospodarki. Około 30% chorych na depresję nie odnosi korzyści z terapii lekami przeciwdepresyjnymi (LPD). Ostatnio wprowadzono do praktyki klinicznej szereg nowych i eksperymentalnych terapii, które wydają się być skuteczne u tych niereagujących na leki chorych. Między innymi, należy do nich metoda elektrycznej stymulacji kory przedczołowej (PFC) przy użyciu wszczepionych elektrod (głęboka stymulacja mózgu, DBS). Mechanizmy tego przeciwdepresyjnego działania DBS są jednak jeszcze poznane.

Zwierzęce modele depresji są podstawowymi narzędziami eksperymentalnymi do badania mózgowych mechanizmów działania LPD. Najważniejszym i najczęściej w tym celu używanym modelem jest model chronicznego łagodnego stresu (CMS), który został przez nas opracowany i przy pomocy którego pracowaliśmy przez ostatnie 30 lat. W tym modelu szczury (lub niekiedy myszy) są wystawiane na długotrwałe działanie łagodnych czynników stresogennych. W przeciągu kilku tygodni, zwierzęta zaczynają wykazywać szereg zmian w zachowaniu, podobnych do tych spotykanych u ludzi chorych na depresję, łącznie z utratą reakcji na nagrodę (anhedonia), lękiem i zaburzeniem funkcji poznawczych. Wszystkie te zmiany odwracane są przez wielokrotne (lecz nie pojedyncze) podania LPD, a także przez nowsze terapie, jak np. DBS.

Problemem ze zwierzęcymi modelami depresji jest fakt, że nie potrafią one rozróżniać między terapiami, które byłyby skuteczne u lekoopornych chorych, a tymi mającymi działanie przeciwdepresyjne u reagujących na nie pacjentów. Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie szczurów szczepu Wistar-Kyoto (WKY), które są znane z tego, że nie reaguje na LPD. W modelu takim LPD były nieskuteczne również w przywracaniu normalnego zachowania po zastosowaniu procedury CMS, jednakże te niereagujące zwierzęta wróciły do normalnego zachowania po zastosowaniu metody DBS.

Celem proponowanych badań jest stwierdzenie, w jaki sposób i dlaczego DBS działa u zwierząt opornych na terapię u zwierząt, u których nie działają LPD. W tym celu użyjemy dwóch dodatkowych narzędzi eksperymentalnych. Jednym jest metoda standardowa: wstrzyknięcie leków bezpośrednio do mózgu w celu upewnienia się, że dotrą one wyłącznie do interesującego nas rejonu - w tym wypadku do kory przedczołowej (PFC). Drugim narzędziem jest nowa metodologia - optogenetyka. Jest ona oparta na obserwacji, że istnieją pewne białka, które są wrażliwe na szczególne długości fal świetlnych. W celu wprowadzenia sond zawierających te białka do specyficznych rejonów mózgu używa się wirusa, a po kilkunastu dniach obecne są one na neuronach usytuowanych w pobliżu miejsca wstrzyknięcia. Później taka sonda może być aktywowana za pomocą włókien optycznych wszczepionych do mózgu, co nasila lub hamuje (w zależności od użytej sondy) uwalnianie neuroprzekaźnika z zainfekowanych neuronów.

Szczególne zainteresowanie w tym kontekście budzi neuroprzekaźnik dopamina (DA), ponieważ liczne dane literaturowe świadczą, że dopływ DA do PFC odgrywa znaczącą rolę w regulacji funkcji poznawczych.

W ramach proponowanych doświadczeń zbadamy rolę podtypów receptorów DA w PFC w prostym eksperymencie poznawczym: poprzez rozpoznanie, że jeden z dwóch obiektów jest nowy - co normalnie szczury wykonują z łatwością, lecz czego w ogóle nie potrafią zrobić po wystawieniu na działanie CMS. W dwóch pierwszych seriach doświadczeń zbadamy, w jakim stopniu receptory DA w PFC biorą udział w mechanizmach działania LPD i DBS w celu odzyskania umiejętności rozpoznawania nowego przedmiotu oraz innych zachowań upośledzonych przez CMS w naszym modelu depresji lekoopornej.

W kolejnych doświadczeniach zainicjujemy znacznie większe badania, których celem jest zrozumienie szlaków neuronalnych biorących udział w przeciwdepresyjnym działaniu leków i DBS, przy początkowym skoncentrowaniu się na szlaku aferentnym, tzn. biegnącym z hipokampa do PFC i eferentnym, tzn. biegnącym z PFC do nucleus accumbens septi. Oba szlaki pełnią istotną rolę w działaniu przeciwdepresyjnym, więc zakładamy, że różnice w ich aktywności mogą odpowiadać za skuteczność LPD u niektórych zwierząt i brak tej skuteczności u innych.

Poprzez te eksperymenty zamierzamy lepiej zrozumieć mechanizm przeciwdepresyjnego działania metody DBS i poznać podobieństwa i różnice pomiędzy zastosowaniem DBS i leków przeciwdepresyjnych. W naszym przekonaniu pozwoli to wyjaśnić naturę oporności w stosunku do terapii przeciwdepresyjnych i w ten sposób stworzyć nowe możliwości leczenia depresji lekoopornej.