

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Depresja jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, na którą zapadalność niestety ciągle rośnie. Co więcej, efektywność terapii tego schorzenia jest niewystarczająca i wynosi około 50-70%. Wzrasta także liczba pacjentów tzw. lekoopornych, u których stosowana terapia lekami przeciwdepresyjnymi jest nieskuteczna, co często prowadzi do prób samobójczych i przedwczesnej śmierci pacjentów. Generalnie, panuje pogląd, iż niesatysfakcjonująca skuteczność obecnych farmakoterapii wynika z braku naszej dogłębnej wiedzy, dotyczącej podłoża biologicznego depresji. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano ścisłe zależności pomiędzy pojawianiem się epizodów depresyjnych, a zmianami w komponentcie humoralnej oraz komórkowej układu odpornościowego na obwodzie. Co więcej, wykorzystując badania *post mortem*, stwierdzono występowanie immunoaktywacji w mózgach pacjentów. Także badania prowadzone w zwierzęcych modelach depresji demonstrowują obecność długotrwałego procesu zapalnego, w tym aktywacji immunokompetentnych komórek mózgu – mikrogleju oraz produkcji czynników toksycznych, cytokin i chemokin prozapalnych, głównie w korze czołowej oraz hipokampie, a więc strukturach, których dysfunkcja w powstawaniu zaburzeń depresyjnych jest powszechnie akceptowana. Postuluje się, że przedłużony proces zapalny, prowadząc między innymi do zmian w neurotransmisji, komunikacji pomiędzy komórkami mózgu, zmian neurodegeneracyjnych czy zaburzeń dorosłej neurogenezy w hipokampie, jest w konsekwencji przyczyną powstawania deficytów behawioralnych. Jak dotychczas niewiele jest badań mających na celu wyjaśnienie patogenezy przedłużonego stanu zapalnego, dlatego ich podjęcie w niniejszym projekcie jest w pełni zasadne.

Dane wskazują, że receptory formylowe (ALX/FPR2), należące do dużej rodziny receptorów związanych z białkami G, obecne są nie tylko na obwodzie, ale także w mózgu, szczególnie na mikrogleju, ale także astrocytach i neuronach. Co ciekawe, ponieważ wykazano, że aktywacja tych receptorów w sposób zależny od liganda może prowadzić do inicjacji wewnątrzkomórkowych mechanizmów przekazu sygnału, zaangażowanych w przeciwstawne efekty biologiczne, w tym pro- lub przeciwzapalne, dlatego najnowsze badania sugerują ich udział w molekularnych mechanizmach terminacji/wygaszania stanu zapalnego (ang. *Resolution of Inflammation, RoI*).

W oparciu o dostępne dane literaturowe oraz dotychczasowe badania naszego zespołu, hipoteza badawcza zakłada, że przedłużony stan zapalny obserwowany w przebiegu zaburzeń depresyjnych związany jest z dysfunkcją molekularnych mechanizmów aktywacji receptorów ALX/FPR2, i/lub ograniczoną dostępnością lipidowej pochodnej kwasu arachidonowego – lipoksyny A4 (LXA4), która jest endogennym agonistą tego receptora o największej specyficzności. Jej przyłączenie do ALX/FPR2 wywiera silną odpowiedź przeciwzapalną, w konsekwencji prowadząc do wyciszenia/terminacji stanu zapalnego, zapobiegając tym samym rozwojowi długotrwałego procesu zapalnego.

Główne cele badawcze projektu obejmują nie tylko weryfikację tej hipotezy, ale przede wszystkim ocenę przydatności nowych ureidopochodnych agonistów ALX/FPR, zsyntetyzowanych przez partnera zagranicznego, jako innowacyjnego narzędzia do potencjalizacji/wzmacniania wygaszania endogennych procesów zapalnych. Nowi agoniści w przeciwieństwie do LXA4 i jej analogów wykazują zoptymalizowane do badań *in vivo* parametry farmakokinetyczne, pasywnie penetrują barierę krew-mózg oraz wykazują akumulację w strukturach mózgu zaangażowanych w patogenezę depresji. Daje to gruntowne podstawy wykorzystania ich w proponowanych badaniach. W projekcie proponowane badania prowadzone będą w trzech etapach: początkowo w modelu *in vitro* (w hodowlach pierwotnych mikrogleju), *ex vivo* (z zastosowaniem unikalnej techniki hodowli organotypowych hipokampa, która zachowuje połączenia funkcjonalne w obrębie układu neuro-immuno-endokrynnego tej struktury oraz funkcjonalne interakcje międzykomórkowe), a następnie *in vivo* z wykorzystaniem dwóch uznanych i opisanych w literaturze zwierzęcych modeli przypominających depresję.

Mamy nadzieję, że proponowane badania dostarczą nowatorskich wyników, a zaproponowana przez nas innowacyjna strategia przyczyni się do istotnego zwiększenia skuteczności terapii depresji, zwłaszcza u pacjentów z współwystępującą aktywacją zapalną.