

Według danych WHO na depresję cierpi ponad 300 milionów ludzi na całym świecie. Najbardziej uciążliwą formą depresji jest tzw. ciężkie zaburzenie depresyjne. Mimo kilkudziesięciu lat badań nad skutecznością i mechanizmami działania leków przeciwdepresyjnych liczba pacjentów cierpiących na ciężką depresję stale rośnie. Tylko w USA w latach 2005-2010 ilość pacjentów dotkniętych tą chorobą wzrosła z 13,8 mln do 15,4 mln, biorąc pod uwagę tylko osoby dorosłe, a bezpośrednie koszty poniesione w związku występowaniem i leczeniem ciężkiej depresji wzrosły w tym czasie o 27% (z 77,5 mld USD w 2005 r. do 98,9 mld USD w 2010 r.). Leczenie depresji jest kosztowne, ale koszty społeczne również są ogromne. Pacjenci cierpiący na ciężką depresję mają ograniczoną zdolność do podejmowania edukacji i zatrudnienia. Często są wykluczani ze społeczeństwa. Istotny jest również problem samobójstw. Według danych WHO na całym świecie około 800 tys. osób rocznie umiera z powodu samobójstwa.

Chociaż obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne (do których należą przede wszystkim selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny) są o wiele bezpieczniejsze dla pacjentów niż leki stosowane kilka dekad temu, ich skuteczność, szczególnie w przypadku ciężkiej depresji nie jest wyższa. Leki te wymagają kilkutygodniowego systematycznego podawania w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Kolejnym problemem jest duży odsetek pacjentów opornych na farmakoterapię (30%). Istnieje też duża grupa osób, które nie reagują na żadną z dostępnych terapii, w tym terapię elektrowstrząsową. W ich przypadku medycyna jest bezradna. Dlatego odkrycie nowego, skutecznego, szybko działającego leku przeciwdepresyjnego jest jednym z kluczowych zadań współczesnej psychofarmakologii.

Wobec tych danych, odkrycie szybkiego działania przeciwdepresyjnego ketaminy, którego dokonano w 2000 roku, należy uznać za przełom. Ketamina powoduje nie tylko szybki (w ciągu godzin) i długotrwały efekt przeciwdepresyjny, ale także wykazuje skuteczność u pacjentów opornych na leczenie, którzy w niektórych przypadkach byli poddawani bezskutecznej farmakoterapii przez wiele lat. Warto również wspomnieć, że Amerykańska Federacja Żywności i Leków (FDA), nadała S-ketaminie miano terapii przełomowej w leczeniu ciężkiej choroby depresyjnej z istotnym ryzykiem samobójstwa.

Niestety, ketamina wywołuje również poważne działania niepożądane. Jest to środek psychoaktywny sklasyfikowany jako lek dysocjacyjny i podobnie jak inne substancje z tej grupy (np. fencyklidyna, podtlenek azotu) może powodować uczucie oderwania od środowiska i własnego ciała. Stąd problem nadużywanie ketaminy jako środka psychostymulującego. Dlatego też podejmowane są badania mające na celu ograniczenie lub wyeliminowanie takich efektów. Badania ostatnich lat wskazują, że do osiągnięcia tego celu można wykorzystać kilka potencjalnych strategii, w tym zastosowanie enancjomerów ketaminy lub ligandów receptorów zależnych od glutaminianu (tak zwanych receptorów mGlu), które mogą nasilać działanie terapeutyczne ketaminy. W niniejszym projekcie połączyliśmy obie strategie. Głównym celem naszych badań jest określenie potencjalnej roli wybranych ligandów receptorów mGlu w nasilaniu lub przyspieszaniu działania przeciwdepresyjnego ketaminy i jej enancjomerów. Aby wykonać to zadanie, zdecydowaliśmy się użyć dobrze opracowanego i uznanego zwierzęcego modelu depresji opartego na łagodnym stresie. Ponadto przeprowadzona zostanie seria testów behawioralnych w celu zbadania potencjalnych działań niepożądanych.

Badania te mogą znacząco przyczynić się do obniżenia terapeutycznej dawki ketaminy i zminimalizowania skutków ubocznych związanych z jej stosowaniem. W konsekwencji może to przyczynić się do opracowania nowego leku przeciwdepresyjnego, który jest bardzo skuteczny, jego działanie jest szybkie i trwałe, a jednocześnie nie powoduje znaczących efektów niepożądanych.