

Depresja jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie, a według Światowej Organizacji Zdrowia jest również chorobą najbardziej kosztowną. Chociaż istnieje wiele skutecznych leków przeciwdepresyjnych, znaczna część pacjentów (około jednej trzeciej) nie reaguje lub wykazuje jedynie częściową reakcję na leczenie. Ponadto, leki przeciwdepresyjne wymagają zwykle kilku tygodni podawania, zanim zaobserwuje się skuteczność kliniczną. Z tego powodu podjęto w ostatnich latach intensywne badania, których celem jest odkrycie nowych leków przeciwdepresyjnych, które pozbawiane byłyby tych ograniczeń. Jednym z takich nowych leków jest ketamina. Wykazuje ona szybkie (kilka godzin) działanie przeciwdepresyjne, które utrzymuje się kilka dni po pojedynczym podaniu dożylnym. Jednak ketamina wywołuje również wiele poważnych skutków ubocznych, które ograniczają jej powszechne stosowanie. Ostatnie badania wskazują na istotną rolę białek mózgowych (znanych, jako receptory serotoninowe 5-HT_{1A}) w farmakologicznych efektach ketaminy. Receptory 5-HT_{1A} odgrywają kluczową rolę w regulacji nastroju i dlatego możliwość zastosowania związków zmieniających aktywność tych receptorów może stanowić obiecującą strategię w poszukiwaniu nowych sposobów leczenia depresji, a w szczególności depresji lekoopornej. Niedawne odkrycie nowego aktywatora receptora 5-HT_{1A}, związku NLX-101, wydaje się stanowić istotny postęp w tym zakresie. NLX-101 selektywnie pobudza receptory 5-HT_{1A} w korze czołowej, o której wiadomo, że jest zaangażowana jest w mechanizmy depresji i działania przeciwdepresyjnego. We wstępnych badaniach przeprowadzonych w Pracowni Farmakologii Behawioralnej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie stwierdzono, że u szczurów NLX-101 wykazuje wyraźne działanie przeciwdepresyjne, które ujawnia się już na drugi dzień po podaniu pojedynczej dawki tego związku, a więc było znacznie szybsze niż działanie referencyjnych leków przeciwdepresyjnych, w tym ketaminy. Niniejszy projekt ma na celu zbadanie aktywności NLX-101 w uznanym modelu depresji u gryzoni zwanym chroniczny łagodny stres. W modelu tym szczury są wystawiane na długotrwałe działanie łagodnych czynników stresogennych. W przeciągu kilku tygodni, zwierzęta zaczynają wykazywać szereg zmian w zachowaniu, które są podobne do tych spotykanych u ludzi chorych na depresję, jak np. anhedonia, lęk i zaburzenia funkcji poznawczych. Wszystkie te zmiany odwracane są przez podania leków przeciwdepresyjnych, a także przez nowsze terapie, jak ketamina czy Deep Brain Stimulation. Wspomniane wcześniej wstępne badania wykazały, że NLX-101 jest aktywny w zmniejszaniu zachowań depresyjnych, ale mechanizm tego jego działania jest nadal nieznany. Dlatego w ramach tego projektu planowane jest zbadanie działania NLX-101 na kilku poziomach: po pierwsze, analizowane będą efekty biochemiczne NLX-101, tj. jego wpływ na enzymy i receptory, o których wiadomo, że biorą udział w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego. Po drugie, rola receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} w korze czołowej zostanie zbadana przez podanie NLX-101 bezpośrednio do tego kory czołowej. Wreszcie, wpływ NLX-101 zostanie porównany bezpośrednio z efektami ketaminy.

Podsumowując, w naszym przekonaniu niniejszy projekt badawczy pozwoli na uzyskanie nowych informacji dotyczących struktur mózgu i mechanizmów neurochemicznych leżących u podstaw zaburzeń depresyjnych i ich leczenia. Informacje te powinny wnieść cenny wkład w rozwój wiedzy w tej dziedzinie, przyczynić się do rozwoju nowych metod leczenia depresji i, miejmy nadzieję, złagodzenia cierpienia pacjentów cierpiących na depresję.