

Szacuje się, że każdego roku 38,2% populacji Unii Europejskiej (UE) ( tj. 164,8 mln osób) cierpi na zaburzenie psychiczne: 7,8% cierpi na depresję, która jest również najbardziej uciążliwym zaburzeniem spośród wszystkich chorób w UE. Depresja również wśród chorób mózgu jest schorzeniem najbardziej uciążliwym i kosztownym (roczny koszt jej leczenia w EU to 105 mld. Euro). Klasyczne leki przeciwdepresyjne (AD), które wpływają na układy monoaminergiczne, zostały wprowadzone do kliniki ponad 70 lat temu i charakteryzują się opóźnionym początkiem działania, słabą skutecznością i wysokim wskaźnikiem lekooporności. Dlatego istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczne AD o szybszym początku działania, lepszymi wskaźnikami remisji, właściwościami anty-samobójczymi i mniejszymi efektami ubocznymi

Istnieje kilka potężnie działających substancji wykazujących takie właśnie właściwości, jedną z nich jest ketamina, a drugą skopolamina. Obydwie substancje wykazują między innymi właściwości halucynogenne. Skopolamina, inna nazwa hioscyna, jest to naturalnie uzyskany alkaloid roślin z rodziny psiankowatych- „Solanaceae” (np. „Datura stramonium”, „Scopolia carniolica”, „Hyoscyamus Niger”). Skopolamina jest nieselektywnym antagonistą muskarynowych receptorów dla acetylocholiny (M1-M5-ACh). Jest szeroko stosowany jako sól bromku butylu w leczeniu bólu brzucha, zespołu jelita drażliwego i skurczów pęcherza (w tej postaci nie penetruje do mózgu) , podczas gdy pochodna bromowodorku (penetruje do mózgu) jest stosowana jako środek przeciwbólowy i jako lek przedoperacyjny.

Furey i Drevets po raz pierwszy w roku 2006 opisali przeciwdepresyjne działanie skopolaminy. Mechanizm odpowiedzialny za przeciwdepresyjne działanie skopolaminy pozostaje niejasny. Według Witkina (2014) w tym działaniu główną rolę może odgrywać antagonizm receptorów muskarynowych M1 i M2. Skopolamina wywołuje znaczne działania niepożądane, w tym upośledzenie pamięci, senność, a także zaburzenia widzenia, które utrudniają jej stosowanie jako leku psychiatrycznego. W naszych wstępnych badaniach (Podkowa i in., 2016, 2018) wykazaliśmy, że w celu przezwyciężenia tych ograniczeń można łączyć skopolaminę z ligandami receptora glutaminianu metabotropowego (mGlu). Podawanie niskich dawek skopolaminy wraz z małymi dawkami AMN082, pozytywnego modulatora allosterycznego (PAM) receptorów mGlu7 lub niskich dawek antagonisty receptorów mGlu grupy 2/3 związku LY341495 pozwala na zwiększenie siły przeciwdepresyjnego działania skopolaminy i na zmniejszenie objawów niepożądanych.

Planujemy kontynuować tę linię badań, by dowiedzieć się, który podtyp receptorów muskarynowych odpowiedzialny jest za działanie przeciwdepresyjne skopolaminy, a także jakie podtypy receptorów mGlu grupy II zaangażowane są w interakcje ze skopolaminą. Chcemy zidentyfikować antagonistów muskarynowych receptorów M1-M2-M3-M4 lub M5 o skuteczności przeciwdepresyjnej, które będą oddziaływać z receptorami mGlu w taki sposób, że będzie można zaobserwować znaczną redukcję działań niepożądanych z poprawą działania przeciwdepresyjnego.

#### Przebadane zostaną następujące hipotezy:

1. Selektywni antagoniści receptorów muskarynowych (M1-M5) lub ligandów receptorów mGlu2 / 3 lub mGlu7 wywierają działanie przeciwdepresyjne w różnych testach czy modelach zwierzęcych depresji.
2. Po łącznym podaniu różnych antagonistów receptorów muskarynowych (M) i oraz ligandów receptorów mGlu 2/3/7/, aktywność przeciwdepresyjna jest zwiększona, a profil działań niepożądanych jest osłabiony.
3. Połączonemu podawaniu ligandów M i mGlu towarzyszą zmiany w uwalnianiu glutaminianu, GABA i acetylocholiny lub monoamin w odpowiednich strukturach mózgu. Interakcje będą badane na poziomie behawioralnym (patrz wyżej), a także za pomocą mikrodializy *in vivo* i elektrofizjologii. Funkcjonalny wpływ różnych ligandów receptorowych na zespół obwodów kory prefrontalnej (PFC) zostanie zbadany przy użyciu techniki obejmującej całokomórkową technikę „patch-klamp”
4. Wykazano, że działanie przeciwdepresyjne skopolaminy wymaga sygnalizacji mTORC1 i jest związane ze zwiększoną transmisją glutaminianu i synaptogenezą. Przeprowadzone zostanie badanie sygnatury antydepresyjnej połączonego podawania ligandów receptora M i mGlu.
5. Oligomeryzacja receptorów może zapewnić dodatkowy poziom różnorodności i współdziałania w sygnalizacji zapewnianej przez wzajemne oddziaływanie między dwoma różnymi receptorami. Zbadamy, czy receptory muskarynowe i mGlu2 / 3 lub mGlu7 pozostają w bliskim sąsiedztwie i mogą tworzyć heterokompleksy.

Obecny projekt został opracowany przez grupę, która wykonała pionierskie prace w zakresie badania przeciwdepresyjnego działania środków receptorowych mGlu, w tym antagonistów receptora mGlu5, antagonistów receptora mGlu2 / 3 i agonistów receptora mGlu7

Projekt może doprowadzić do lepszego zrozumienia mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych, a w przyszłości może pomóc w opracowaniu lepszego leczenia depresji.