

Zaburzenia depresyjne (DD, z ang. Depressive disorder, depresja) stanowią ciężkie zaburzenie psychiatryczne i są jedną z najczęściej diagnozowanych chorób psychicznych. Depresja dotyka ponad 260 milionów ludzi, co stanowi ponad 5% ludności świata, podczas gdy odsetek ten jest wyższy w krajach rozwiniętych i może osiągnąć nawet 10%. Ze względu na stale rosnącą liczbę chorych, depresja jest szacowana jako wiodący, obok chorób nowotworowych i chorób układu krążenia, problem gospodarczy i społeczny. Chorobę charakteryzuje szerokie spektrum symptomów, takich jak uporczywy brak odczuwania przyjemności (anhedonia), poczucie zmęczenia i niepokoju. Te oraz inne objawy, które często przekształcają się w przewlekłe lub nawracające, bez odpowiedniego leczenia przeciwdepresyjnego, mogą prowadzić do samobójstwa. Pomimo faktu, że leki przeciwdepresyjne pozostają w użyciu powszechnie od ponad kilku dekad, ponad jedna trzecia pacjentów nie przejawia poprawy stanu zdrowia w wyniku ich stosowania. Dlatego też, brak odpowiedzi na konwencjonalne leczenie przeciwdepresyjne oraz niekompletny stan wiedzy na temat etiologii tej choroby, oznacza konieczność prowadzenia dalszych badań nad depresją. Niemniej jednak, coraz więcej dowodów sugeruje, że szlaki biochemiczne zaangażowane w rozwój stanu zapalnego w układzie nerwowym i neuroplastyczność, biorą udział w rozwoju i progresji depresji. Wykazano, że choroba charakteryzuje się aktywacją mikrogleju, komórek odpornościowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Aktywowane komórki mikrogleju stymulują ekspresję cząsteczek prozapalnych, takich jak chemokiny, które działają jako neuromodulatory, a tym samym odgrywają rolę w funkcjonowaniu mózgu co może odgrywać kluczową rolę w zakłócaniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Chemokiny mogą również, wchodzić we wzajemne interakcje z neuronami, dlatego też ważne jest zrozumienie oddziaływań między czynnikami biorącymi udział w reakcjach zapalnych a neuroplastycznością. Nadrzędną rolę w etiologii tego zaburzenia może również odgrywać neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, z ang. brain-derived neurotrophic factor), stanowiący swoisty pomost między zapaleniem a neuroplastycznością.

Pomimo faktu, że stosowane typy leków, w tym inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs), czy serotoniny i noradrenaliny (SRNIs), doprowadzają do poprawy stanu pacjentów, posiadają one pewne ograniczenia, co może prowadzić do powstawania powikłań, a nawet braku odpowiedzi na farmakoterapię. Oznacza to konieczność przeprowadzenia kolejnych badań, które pozwolą na opracowanie nowego, spersonalizowanego podejścia terapeutycznego do pacjenta w oparciu o wiedzę dotyczącą patogenezы depresji. Kompleksowe badania koncentrujące się na określeniu roli wspomnianych szlaków w zaburzeniach depresyjnych i w mechanizmach działania leków przeciwdepresyjnych, w przedklinicznych i klinicznych badaniach *in vivo* i *in vitro*, na poziomie genetycznym, epigenetycznym i funkcjonalnym, mogą pomóc w zrozumieniu złożoności molekularnych podstaw DD i ułatwić skuteczne, ukierunkowane leczenie. Wszystkie badania planowane w ramach tego projektu będą prowadzone z wykorzystaniem materiału pochodzącego z krwi obwodowej pobranej od zdrowych osób, stanowiących grupę kontrolną oraz od pacjentów ze zdiagnozowaną depresją, przed i po leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi (escitalopram, wenlafaksyna), a także z krwi obwodowej i komórek mózgu szczurów (zwierzęcy model depresji) traktowanych tymi samymi lekami.

W badaniach wykorzystany zostanie powszechnie stosowany zwierzęcy model depresji, znany jako procedura przewlekłego łagodnego stresu (CMS, z ang. Chronic mild stress). Procedura CMS polega na długotrwałym (kilku tygodniowym) poddawaniu zwierząt działaniu różnych łagodnych bodźców stresowych. Powoduje to stopniowe pojawianie się złożonych zmian behawioralnych, fizjologicznych i biochemicznych u stresowanych szczurów, wykazujących silne podobieństwo do objawów obserwowanych u pacjentów z depresją. Główny symptom – anhedonia, czyli niezdolność do doświadczenia przyjemności, jest mierzony poprzez zapewnienie zwierzętom dostępu do roztworu sacharozy oraz pomiar, spożywanych ilości płynu. Stresowane zwierzęta zwykle charakteryzują się niższą konsumpcją roztworu cukru. U większości zwierząt ten oraz inne efekty procedury CMS ulegają zniesieniu pod wpływem długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych. Przedmiot badań będą stanowiły obszary mózgu, które zaangażowane są w depresję, tj. hipokamp, kora przedczołowa, jak również pozostałe obszary mózgu jako całość. Zastosowanie zaplanowanych modeli badawczych może okazać się pomocne w zrozumieniu złożonej roli i wzajemnych interakcji pomiędzy wymienionymi szlakami biochemicznymi w depresji oraz mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Oczekujemy, że powyższe badania, przybliżą nas do zrozumienia procesów molekularnych i biochemicznych leżących u podstaw patogenezы zaburzeń depresyjnych, co może ułatwić prawidłową identyfikację zakłóceń powodujących depresję oraz rozwój skutecznej, ukierunkowanej, spersonalizowanej, terapii tej choroby.