

Depresja, jako ciężka, nawracająca i generująca wysokie koszty społeczne choroba, jest jednym z ważnych wyzwań współczesnej medycyny. Pomimo wielu dekad badań, dostępne obecnie leki antydepresyjne nie są skuteczne u wszystkich pacjentów – nawet jedna trzecia z nich cierpi na depresję lekooporną (DL). W poszukiwaniu skutecznej terapii tworzone są nowe modele zwierzęce mające lepiej oddawać mechanizmy DL i powstają nowe teorie dotyczące jej patogenezy i biologicznych przyczyn.

Przez długi czas uważano, że u podłoża depresji leżą głównie zmiany w neuroprzekaznictwie monoaminowym (dopaminowym, serotoninowym, noradrenergicznym). Obecnie jednak przeważa pogląd, że zmiany w tych systemach – choć faktycznie bardzo istotne dla wielu wymiarów depresji, takich jak emocje i nastrój, reakcje na stres czy też motywacja – wynikają z szerszego czynnika w postaci zaburzonej plastyczności w mózgu. Plastyczność neuronalna jest procesem zmian i adaptacji na poziomie komórkowym w neuronach oraz synapsach. Związana jest ona głównie z sygnalizacją za pośrednictwem glutaminianu i kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównych przekaźników o działaniu, odpowiednio, pobudzającym i hamującym. Uważa się obecnie, że to właśnie zaburzenie tych procesów odpowiada za rozwój depresji. Mechanizmy plastyczności zależą od wielu czynników, m.in. równowagi między przekazywaniem pobudzającym i hamującym, odpowiedzi na hormony stresu czy od zaburzeń sygnalizacji komórkowej i procesów molekularnych związanych ze wzrostem i przeżywaniem neuronów (czynniki neurotroficzne).

Celem projektu jest zbadanie właściwości i procesów plastycznych w pobudzającym oraz hamującym unerwieniu jąder szwu (DRN; ang. *dorsal raphe nuclei*), głównej struktury odpowiedzialnej za produkcję i wydzielanie serotoniny. Badania skupią się na dwóch kluczowych obszarach mózgu łączących się z DRN: korze przedczołowej oraz bocznym jądrze uzdeczki (LHb; ang. *lateral habenula*). Wykorzystane zostaną szczury ze szczepu Wistar-Kyoto. Zwierzęta te odznaczają się wrodzonymi, spontanicznie manifestującymi się zachowaniami o charakterze depresyjnym – wykazują lęk, nadwrażliwość na stres, zmniejszoną motywację oraz anhedonię, czyli osłabioną zdolność odczuwania przyjemności. Przede wszystkim jednak, u szczurów WKY obserwuje się osłabioną reaktywność na leki przeciwdepresyjne; zwierzęta te jednak odpowiadają na podanie ketaminy (wprowadzanej obecnie jako szybko działający antydepresant) czy też zastosowanie stymulacji przeczaszkowej. To podobieństwo sprawia, że są one uznawane za zwierzęcy model DL.

W ramach projektu użyte zostaną metody elektrofizjologiczne takie jak rejestracja metodą *patch-clamp* w połączeniu z metodami molekularnymi i mikroskopowymi, aby zbadać i scharakteryzować neurony DRN, LHb i kory przedczołowej u zwierząt WKY. Następnie, przy użyciu zmodyfikowanych, wstecznie transportowanych wektorów wirusowych, wyznakowane zostaną tylko te neurony z LHb i kory, które wysyłają połączenia do DRN. To pozwoli na zbadanie, czy neurony te różnią się od podobnych sobie, lecz nie projektujących do tej struktury; umożliwi też określenie, czy w tych zdefiniowanych populacjach występują różnice u szczurów WKY w porównaniu do zwierząt kontrolnych, nie wykazujących „depresyjnych” cech. Następnie wykonane zostaną podania ketaminy, by zidentyfikować, czy i w jakich grupach neuronów lek ten powoduje funkcjonalne zmiany. Wreszcie, z zastosowaniem metod chemo- i optogenetycznych, pozwalających na precyzyjną manipulację wyznakowanymi molekularnie grupami neuronów, określone zostanie która spośród badanych ścieżek neuronalnych łączących korę, LHb i DRN, odpowiada za efekty przeciwdepresyjne ketaminy.

Planowane badania pozwolą odpowiedzieć na pytanie jak mechanizmy wpływające na układ serotoninowy zmieniają jego działanie w patogenezie depresji lekoopornej oraz zbadać związane z tym procesy plastyczności neuronalnej w ściśle zdefiniowanych połączeniach. Umożliwi to poszukiwanie nowych mechanizmów i celów dla potrzeb przyszłych terapii depresji lekoopornej.