

Depresja jest najczęstszą i jedną z najbardziej uciążliwych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Szacuje się że na depresję niezależnie od wieku choruje już ponad 300 milionów ludzi na całym świecie. Niemniej jednak mechanizmy związane z patogenezą depresji wciąż nie zostały w pełni poznane. Co więcej, pomimo dostępności licznych leków przeciwdepresyjnych oraz różnych form psychoterapii wskaźniki remisji są niezadowalające. Klasyczne leki przeciwdepresyjne modulujące przede wszystkim neurotransmisję serotonergiczną i noradrenergiczną zostały wprowadzone do kliniki niemal 70 lat temu. Niestety, profil kliniczny tych związków związany jest z chronicznym ich podawaniem, opóźnionym początkiem działania, wieloma uciążliwymi działaniami niepożądanymi oraz lekoopornością. Dlatego też istnieje ogromne zapotrzebowanie na leki przeciwdepresyjne nowego typu, charakteryzujące się szybkim początkiem działania, długotrwałymi efektami terapeutycznymi oraz mniejszą liczbą skutków ubocznych.

Psychodeliki serotonergiczne, takie jak; psylocybina, LSD czy DMT to jedne z najbardziej fascynujących substancji psychotropowych o zróżnicowanym potencjale medycznym. Jak dotąd wykazano, że są one skuteczne w leczeniu zespołu stresu pourazowego, uzależnieniu od alkoholu oraz mogą stanowić istotne, farmakologiczne narzędzie służące do zwalczania depresji. Co ciekawe, ich szybkie i długotrwałe działanie przeciwdepresyjne było znane jeszcze zanim zarejestrowano pierwsze leki przeciwdepresyjne. W ciągu ostatnich 15 lat ponowne zainteresowanie psychodelikami pozwoliło na zgromadzenie nowych danych potwierdzających ich potencjał w leczeniu depresji. Należy jednak podkreślić, iż medyczne zastosowanie psychodelików jest kontrowersyjne, ponieważ związki te stosowane w dawkach wymaganych w monoterapii, mogą wywoływać działania niepożądane, które są trudne do zaakceptowania dla wielu pacjentów. Mając na uwadze wspomniane niedogodności wydaje się, że warto poszukiwać rozwiązań farmakoterapeutycznych, które pozwolą obniżyć dawkę podawanych psychodelików w celu redukcji wywoływanych przez nie działań niepożądanych z jednoczesnym zachowaniem ich potencjału terapeutycznego.

Wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilkunastu lat pokazały, że blokada receptorów metabotropowych dla glutaminianu typu 2/3 (mGluR2/3) wywołuje szybkie i długotrwałe efekty przeciwdepresyjne u gryzoni. Co szczególnie istotne w kontekście niniejszego projektu, potencjalny leczniczy efekt blokerów receptorów mGluR2/3 jest funkcjonalnie zależny od aktywności układu serotonergicznego. W tym miejscu należy także nadmienić, że wiele wyników badań, w tym również wyniki własne, wskazuje że modulacja aktywności receptorów mGluR2/3 zwiększa przeciwdepresyjną skuteczność halucynogenów, w tym także psychodelików serotonergicznym, wraz ze znaczną redukcją ich skutków ubocznych.

Biorąc pod uwagę powyższe głównym celem tego projektu jest ocena przeciwdepresyjnej aktywności łączonych podań psychodelików serotonergicznym ze związkami wpływającymi na aktywność glutaminianergicznym receptorów mGlu2/3 w zwierzęcych modelach depresji. Ze względu na to, iż dokładne zależności przyczynowo skutkowe pomiędzy modulacją receptorów glutaminianergicznym mGlu2/3, psychodelikami serotonergicznymi a efektami przeciwdepresyjnymi nie są w pełni poznane, zostanie podjęta próba zrozumienia molekularnych i komórkowych mechanizmów, potencjalnie zaangażowanych w przeciwdepresyjną aktywność wybranych związków. Jako że tematyka badań jest bardzo złożona, projekt będzie miał charakter wysoce interdyscyplinarny. W pierwszej kolejności określone zostaną efekty behawioralne wybranych związków. Następnie wykonany zostanie szereg badań molekularnych, neuroanatomicznym oraz elektrofizjologicznym w celu przybliżenia biologicznym mechanizmów związanych z efektami terapeutycznymi wybranych związków w kontekście jednoczesnej modulacji układu serotonergicznym i glutaminergicznym.

Wyniki projektu mogą doprowadzić do lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych związanych z patofizjologią depresji i w przyszłości przyczynić się do opracowania skuteczniejszych i bezpieczniejszym terapii depresji.