

Depresja jest główną przyczyną globalnego obciążenia chorobami, na które cierpi ponad 300 milionów osób. Najpoważniej dotknięta grupa pacjentów to osoby z depresją oporną na leczenie (Treatment-Resistant Depression, TRD), które stanowią prawie połowę wszystkich chorych. Do niedawna postępy w terapii antydepresyjnej odniosły minimalny sukces w pomaganiu ludziom z TRD. Obecnie istnieje kilka skutecznych metod leczenia, obejmujących elektryczną głęboką stymulację mózgu (Deep Brain Stimulation, DBS) lub nowatorskie leki (zwłaszcza ketaminę), ale żadna z metod nie zastąpi w najbliższej przyszłości tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych. Odnotowano również minimalny sukces w opracowywaniu terapii wspomagających w celu przezwyciężenia lekooporności na leki przeciwdepresyjne. Częścią problemu w rozwoju tego obszaru badań był brak dobrych modeli zwierzęcych TRD. W naszych wcześniejszych badaniach opracowaliśmy zwierzęcy model TRD. Model wykorzystuje procedurę Chronicznego Przewlekłego Stresu (Chronic Mild Stress, CMS) do wywołania u szczurów stanu przypominającego depresję, który badamy za pomocą zestawu testów behawioralnych. Procedurę tę opracowaliśmy około 30 lat temu i jest ona obecnie najszerzej stosowanym zwierzęcym modelem depresji. Model TRD wykorzystuje szczególnie szczep szczura, szczura Wistar-Kioto, który w przeciwieństwie do szczurów standardowych (Wistar) nie reaguje na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi w modelu CMS. Jednak szczury WKY reagują na DBS lub ketaminę. Zastosowaliśmy również nowatorską technikę, stymulację optogenetyczną (OGS), która wykorzystuje stymulację światłem bezpośrednio do mózgu. Korzystając z OGS, zaczęliśmy poszukiwać struktur w mózgu i połączeń między nimi, których stymulacja może przezwyciężyć oporność na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi u szczurów WKY. Odkryliśmy, że leki przeciwdepresyjne, które nie leczą zaburzeń wywołanych przez CMS zaczynają działać, gdy u szczurów WKY wykonujemy jednocześnie stymulację szlaku z hipokampa (HPC) do kory przedczołowej (PFC) oraz z PFC do jądra półleżącego (NAc). (Te trzy struktury odgrywają ważną rolę w neurobiologicznych badaniach nad depresją) W tym projekcie zamierzamy zbadać dwie hipotezy: (1) że oporność na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi wynika z nieprawidłowości strukturalnych i funkcjonalnych w HPC u osób opornych na leczenie oraz (2) że terapie, które są skuteczne w TRD, aktywują PFC i szlaki wychodzące, omijając uszkodzony HPC. W tym celu zamierzamy wykonać kilka serii doświadczeń. Najpierw użyjemy drugiej nowatorskiej techniki, chemogenetyki, aby zbadać, czy stymulowanie neuronów w PFC przezwycięży oporność na antydepresanty u szczurów WKY, podczas gdy ich zahamowanie wywoła oporność na antydepresanty u szczurów Wistar. Następnie użyjemy OGS do zbadania roli szlaków wychodzących z PFC do innych struktur, które są zaangażowane w patologię depresji i działanie leków przeciwdepresyjnych (ciało migdałowe i boczne jądro uzdeczki, LHb), badając czy stymulacja tych szlaków może również przezwyciężyć oporność na leki przeciwdepresyjne. Zbadamy również wpływ głębokiej stymulacji mózgu (DBS) w LHb: zakładamy, że DBS w LHb może mieć działanie przeciwdepresyjne u szczurów Wistar, ale może być nieskuteczne u szczurów WKY poddanych procedurze CMS (tzn. w modelu TRD); przetestujemy również hipotezę, że działanie przeciwdepresyjne wynika z hamowania LHb. Na koniec zastosujemy szeroki zakres technik neurochemicznych i immunohistochemicznych w celu zbadania morfologicznych, komórkowych i molekularnych mechanizmów obserwowanych przez nas efektów behawioralnych. W doświadczeniach tych zbadamy między innymi, czy skuteczne leczenie wspomagające u szczurów niereagujących na leki przeciwdepresyjne (WKY) jest osiągnięte przez te same mechanizmy, które są skuteczne u zwierząt (Wistar) odpowiadających na leki przeciwdepresyjne. Badania te mają istotne implikacje translacyjne. Mianowicie, wyjaśnienie podłoża lekooporności na działanie przeciwdepresyjne w zwierzęcym modelu TRD powinno dostarczyć podstawę do zrozumienia krytycznych cech mózgow pacjentów z TRD, które są odpowiedzialne za brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. Chociaż w ramach tego projektu nie poszukuje się bezpośrednio lepszych metod leczenia farmakologicznego, zrozumienie komórkowych i molekularnych substratów w leczeniu wspomagającym może mieć znaczenie dla opracowania nowych strategii leczenia TRD; a ponieważ leczenie TRD wejdzie do kliniki, ważne będzie, aby wiedzieć, czy nowe i konwencjonalne metody leczenia stanowią alternatywne sposoby osiągnięcia wspólnych punktów końcowych. Wyjaśnienie obwodów leżących u podstaw skutecznego leczenia w zwierzęcym modelu TRD będzie również ważne, między innymi, dla interpretacji danych z neuroobrazowania klinicznego.