

Maciej Kuśmider, Pracownia Farmakologii Biochemicznej IF PAN

tytuł rozprawy doktorskiej: „Odległe efekty farmakologiczne leków przeciwdepresyjnych”

promotor: prof. dr hab. Marta Dziedzicka-Wasylewska

recenzenci: prof. dr hab. Marek Kowalczyk

prof. dr hab. Jerzy Vetulani

STRESZCZENIE

Depresja jest poważnym problemem społecznym na świecie, szczególnie w krajach wysokorozwiniętych. Jest chorobą zagrażającą życiu, i w wysokim stopniu upośledzającą funkcjonowanie w społeczeństwie. Przyczyny schorzenia, mimo że wpływ podłoża genetycznego, stresu czy czynników infekcyjnych wydaje się być dobrze udokumentowany, nie są znane. W patomechanizmie bierze się pod uwagę wiele hipotez. Budowane są one w oparciu o postulowany mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych. Jednak ów mechanizm także nie jest jeszcze dobrze poznany. Istnieje wiele grup leków przeciwdepresyjnych. Ich działanie farmakologiczne jest znane. Są leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt zwrotny monoamin, wpływające na ich metabolizm i uwalnianie, ale także leki o działaniu receptorowym. Istnieją skuteczne leki przeciwdepresyjne o farmakologicznie przeciwnym działaniu. Sugeruje to, że nie interakcja leku z molekułą docelową odpowiada za skuteczność terapeutyczną, a raczej skutek tej interakcji, a prawdopodobnie nawet któryś ze skutków wtórnych. Wśród hipotez wyjaśniających skuteczność antydepresantów najważniejsze są teorie: monoaminergiczna – kładąca nacisk na zmiany adaptacyjne w zakresie wtórnych przekaźników sygnalizacji serotoninowej, noradrenalinowej i dopaminowej, neurotrofinowa – skupiająca się na plastycznych zmianach w niektórych strukturach mózgowia, neuroendokrynną podnoszącą znaczenie sygnalizacji hormonalnej czy hipoteza wskazująca na zaangażowanie układu glutaminianergicznego. Każda z tych teorii posiada silne poparcie doświadczalne, wydaje się jednak, że opisują one tylko wycinek zmian generowanych przez leki przeciwdepresyjne, czy jest on istotny dla skuteczności klinicznej – wciąż nie wiadomo. Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych pozostaje więc jednym z ważniejszych zagadnień psychofarmakologii. Wspólną cechą działania leków przeciwdepresyjnych jest to, że efekt terapeutyczny pojawia

się dopiero po kilku tygodniach kuracji. Aspekt czasu potrzebnego do powstania zmian adaptacyjnych w układzie nerwowym eksponowanym na działanie leków przeciwdepresyjnych stał się przedmiotem badań opisanych w niniejszej pracy. Postawiono pytanie badawcze: czy zmiany obserwowane po kilku tygodniach codziennego podawania leku przeciwdepresyjnego są wynikiem obecności leku w organizmie zwierzęcia przez cały czas kuracji, czy też pojedyncza ekspozycja na lek może rozpoczynać reakcję komórek nerwowych, którą będzie można obserwować po upływie tego czasu, bez podawania kolejnych dawek leku. Doświadczenia przeprowadzono na szczurach szczepu Wistar, a badanymi lekami były: dezipramina (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny), imipramina (klasyczny trójpierścieniowy lek o szerokim działaniu farmakologicznym) i citalopram (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny). Przeprowadzono szereg doświadczeń behawioralnych i oznaczeń biochemicznych parametrów związanych z wielokrotnym podawaniem leków przeciwdepresyjnych. W eksperymentach porównywano efekt pojedynczego podania leku w różnych odstępach czasu (1-21 dni) przed testem z efektem podań wielokrotnych oraz z grupami zwierząt kontrolnych – nie otrzymujących leku. Doświadczenia behawioralne wykazały, że pojedyncza ekspozycja zwierząt na lek przeciwdepresyjny nie jest obojętna dla zachowania zwierząt w teście, nawet jeśli test ten przeprowadzano po kilku dniach od pojedynczej ekspozycji. Odpowiedź ta w niektórych przypadkach była identyczna z tą, obserwowaną po wielokrotnych podaniach leku, np.: odpowiedź behawioralna w teście Porsolta na działanie imipraminy i citalopramu. W badaniach biochemicznych również obserwowano zmiany, ujawniające się w różnym czasie od podania leku. Większość z tych zmian obserwowano dość wcześnie (3-7 dni), jednak w przypadku receptorów dopaminowych zaobserwowano podobny charakter zmian u zwierząt otrzymujących imipraminę lub dezipraminę przewlekłe, bądź raz, na 21 dni przed końcem eksperymentu. Uzyskane wyniki pozwoliły na zaproponowanie schematu terapii pulsowej, który przetestowano w dobrze zweryfikowanym modelu depresji – modelu łagodnego, przewlekłego stresu. Zwierzętom podawano imipraminę pulsowo, z częstotliwością raz na tydzień, uzyskując wynik behawioralny analogiczny jak w przypadku codziennego podawania leku. Następnie na tkance pobranej od tych zwierząt, wykonano oznaczenia ekspresji genów metodą mikromacierzy. Zidentyfikowano 4 transkrypty różnicujące zwierzęta stresowane od kontrolnych. Zmiana ekspresji 2 z nich odwracana była przez pulsowy schemat terapii, jeden - przez podania chroniczne.

Podsumowując, badania opisane w niniejszej pracy potwierdzają istnienie zjawiska zależnej od czasu senytyzacji u szczurów jednokrotnie eksponowanych na działanie

imipraminy, dezipraminy bądź citalopramu. Zmiany podlegające temu zjawisku zostały zmierzone przy użyciu różnych technik biochemicznych i behawioralnych, stąd ich wartość poznawcza wydaje się być istotna. Duża część wykonanych oznaczeń została przeprowadzona na tych samych tkankach, co umożliwiło porównanie badanych parametrów w zakresie jednego zwierzęcia. Chociaż uzyskane dane ukazują jedynie znikomy fragment aktywności OUN eksponowanego na lek przeciwdepresyjny, to jednak zdolność sieci neuronalnej do reakcji zdumiewa złożonością i rozciągłością czasową.