

Yana Babii

Połączone podawanie skopolaminy i negatywnego modulatora allosterycznego metabotropowego receptora glutaminergicznego mGlu2 jako nowa skuteczna metoda leczenia depresji

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Zaburzenia depresyjne są powszechnie uznawane za jedno z najczęstszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń psychicznych. Pomimo dostępności licznych konwencjonalnych leków przeciwdepresyjnych, głównie oddziałujących na układ monoaminergiczny, ich skuteczność pozostawia wiele do życzenia — często przynoszą one opóźnioną i jedynie częściową ulgę. W związku z tym potrzeba skuteczniejszych i szybko działających leków jest wciąż aktualna i niezwykle istotna.

Liczne badania kliniczne i przedkliniczne wskazują, że skopolamina — nieselektywny antagonistą cholinergicznych receptorów muskarynowych — wywiera szybkie i długotrwałe działanie przeciwdepresyjne. Niemniej jednak jej zastosowanie kliniczne jest ograniczone z uwagi na istotne działania niepożądane, takie jak zaburzenia pamięci, sedacja oraz zaburzenia wzrokowe. Jedną z potencjalnych strategii zmniejszenia działań niepożądanych skopolaminy jest jej współpodawanie w niskich dawkach z innymi substancjami o właściwościach przeciwdepresyjnych. Na takie podejście terapeutyczne zdecydowano się w ramach niniejszej pracy. Podprogowe dawki (niewykazujące działania podobnego do przeciwdepresyjnego) skopolaminy połączono z podprogowymi dawkami VU6001966 — negatywnego modulatora allosterycznego (NAM) receptora mGlu2.

Wszystkie eksperymenty zostały przeprowadzone na samcach myszy szczepu C57BL/6J lub szczurach szczepu Sprague Dawley. Aby ocenić przeciwdepresyjne działanie testowanej kombinacji substancji, myszy poddano modelowi nieprzewidywalnego, przewlekłego i łagodnego stresu (Unpredictable Chronic Mild Stress, UCMS), będącemu uznanym modelem depresji opartym na chronicznym stresie. Model ten pozwala na ocenę parametrów odzwierciedlających kluczowe objawy depresji oraz odróżnicie klasycznych leków przeciwdepresyjnych od substancji o szybkim działaniu. Do analizowanych parametrów behawioralnych należały: skrócony czas pielęgnacji w teście pielęgnacyjnym (Splash Test), interpretowany jako przejaw apatii, zmniejszona preferencja spożycia sacharozy w teście preferencji sacharozy (Sucrose Preference Test, SPT), będąca wskaźnikiem anhedonii, oraz

wydłużony czas bezruchu w teście zawieszenia za ogon (Tail Suspension Test, TST) i w teście wymuszonego pływania (Forced Swim Test, FST), odzwierciedlający behawioralny odpowiednik bezradności.

Aby zbadać mechanizmy leżące u podstaw zaobserwowanych efektów, użyto antagonistów receptorów AMPA (NBQX) oraz TrkB (ANA-12), w celu określenia ich roli w działaniu podobnym do przeciwdepresyjnego badanych związków. Dodatkowo zbadano rolę szlaków sygnalizacyjnych mTOR oraz BDNF/TrkB poprzez określenie poziomów wybranych białek za pomocą techniki Western Blot.

Aby ocenić ryzyko potencjalnych działań niepożądanych badanych związków, przeprowadzono test aktywności lokomotorycznej w celu oceny ogólnej aktywności, a także test lokalizacji obiektu (Object Location Test, OLT) i test rozpoznawania nowego obiektu (Novel Object Recognition Test, NORT) w celu oceny ich wpływu na pamięć.

Ponadto, za pomocą techniki mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów zbadano wpływ badanych związków na zewnątrzkomórkowy poziom kluczowych neuroprzekazników, takich jak serotonina, dopamina, glutaminian i GABA, w korze przedczołowej (FCX) szczura.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że dołączenie VU6001966 do skopolaminy nie tylko zwiększa jej skuteczność przeciwdepresyjną, ale może również łagodzić działania niepożądane typowe dla skopolaminy. Kombinacja ta, podawana przez cztery kolejne dni, nie wpływała na aktywność lokomotoryczną ani pamięć przestrzenną. Ponadto, ostre efekty przeciwdepresyjne były związane ze wzrostem zewnątrzkomórkowych poziomów glutaminianu, dopaminy i serotoniny w korze przedczołowej, natomiast utrzymując się efekty po leczeniu subchronicznym wydają się zależeć od aktywacji receptorów AMPA i TrkB.

Podsumowując, połączone podawanie skopolaminy z VU6001966 — negatywnym modylatorem allosterycznym receptora mGlu2 — może mieć istotny potencjał kliniczny, pozwalając na stosowanie niższych dawek terapeutycznych skopolaminy przy jednoczesnym zachowaniu funkcji poznawczych. Należy jednak uwzględnić pewne ograniczenia — ze względu na możliwe różnice międzygatunkowe oraz wpływ płci, wyników badań przedklinicznych nie można bezpośrednio ekstrapolować na depresję u ludzi.