

Streszczenie

Depresja jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych, którego częstość występowania nieustannie wzrasta. Pomimo długoletnich badań nad etiologią depresji i czynnikami ryzyka wiele aspektów tej choroby nadal zostaje niewyjaśnionych. Problemem pozostaje również brak skutecznej terapii farmakologicznej depresji. Wyniki wielu badań wskazują na związek pomiędzy homeostazą cynku a rozwojem depresji. Za utrzymanie prawidłowego stężenia cynku w komórce odpowiedzialne są transportery cynkowe z dwóch rodzin ZIP i ZnT. Biorąc pod uwagę funkcje oraz lokalizację tych białek, do badań wybrano transportery należące do rodziny ZnT. W niniejszej pracy wykonano oznaczenia poziomu tych białek zarówno w modelach depresji jak i tkance *post-mortem* osób z zaburzeniami afektywnymi.

Operacyjne, obustronne usunięcie opuszek węchowych (OB) wywołało istotny wzrost ruchliwości zwierząt w teście wolnego pola w porównaniu do grupy kontrolnej. Chronicznie podawana amitryptylina (AMI) w dawce 10mg/kg zmniejszyła ruchliwość zwierząt z grupy OB. Procedura OB nie spowodowała istotnych zmian w ekspresji genów transporterów cynkowych w korze przedczołowej (PFC) hipokampie (Hp) szczurów. Procedura OB spowodowała istotny wzrost poziomu białka ZnT1 oraz równocześnie zmniejszenie poziomu białka ZnT3 w PFC oraz istotny wzrost poziomu białka ZnT1 w Hp szczurów w porównaniu do zwierząt kontrolnych (Sham).

Oznaczenia w tkance ludzkiej *post-mortem* wykazały istotny wzrost poziomu białka ZnT1, ZnT4 i ZnT5 oraz obniżenie poziomu białka ZnT3 w PFC osób ze zdiagnozowaną depresją (MDD) w porównaniu do poziomu tych transporterów w PFC osób zdrowych psychicznie (grupa kontrolna). Wykazano istotny wzrost poziomu białka ZnT1, ZnT4, ZnT5 i ZnT6 oraz spadek poziomu białka ZnT3 w PFC ofiar samobójstwa w porównaniu z poziomem tych białek w PFC osób zdrowych psychicznie. Natomiast w Hp stwierdzono istotny wzrost poziomu białka ZnT1, ZnT4 oraz ZnT6 u ofiar samobójstwa w porównaniu z grupą kontrolną.

Stosowanie diety niskocynkowej (ZnD) przez 6 tygodni istotnie wydłużyło całkowity czas bezruchu szczurów w teście wymuszonego pływania w porównaniu do szczurów karmionych paszą o prawidłowej zawartości cynku (ZnA, 50 mg Zn/kg). Chroniczne podania AMI skróciły czas bezruchu szczurów karmionych paszą o zmniejszonej zawartości cynku (ZnD, 3 mg Zn/kg). Nie stwierdzono różnic w spontanicznej aktywności lokomotorycznej po zastosowaniu diety ZnD oraz po chronicznym podaniu AMI.

Dieta niskocynkowa spowodowała obniżenie poziomu mRNA ZnT1, ZnT3 oraz ZnT4 w PFC oraz wzrost poziomu mRNA wybranych transporterów cynkowych w Hp. Podanie AMI nie wpłynęło na ekspresję genów transporterów cynkowych w żadnej z badanych grup. Dieta ZnD spowodowała natomiast istotne obniżenie poziomu białka ZnT1 i ZnT3 w PFC oraz istotny wzrost poziomu białka ZnT1 w Hp szczurów z grupy ZnD. Zastosowana dieta o ograniczonej zawartości cynku nie wpłynęła na poziom pozostałych transporterów cynkowych. Chroniczne podania AMI nie wpłynęły na zmianę poziomu białek transporterów cynkowych w żadnej z badanych grup. Stosowanie diety o ograniczonej zawartości cynku przez 4 tygodnie spowodowało istotne zmniejszenie poziomu wewnątrzkomórkowego cynku w PFC, ale nie wpłynęło na poziom wewnątrzkomórkowego cynku w Hp. Natomiast po 6-tygodniach stosowania diety ZnD wykazano istotne zmniejszenie poziomu wewnątrzkomórkowego cynku zarówno w PFC jak i Hp szczurów.

Różnice w ekspresji ZnT1, ZnT3 i ZnT4 w PFC i Hp wskazują na inny mechanizm regulacji tych białek w różnych strukturach mózgu. Przeprowadzone badania z wykorzystaniem zwierzęcych modeli depresji jak również badania przeprowadzone *post-mortem* w tkance ludzkiej wskazują, że zmiany w poziomie transporterów cynkowych mogą być zaangażowane w patofizjologię depresji. Dalsze badania są konieczne do określenia mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowane zmiany w poziomie transporterów cynkowych w depresji.

